Zur Kenntnis

des

Camphers, Borneols u. Menthols.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen philosophischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Stephan Jahn

aus Wien.

München im Mai 1902.

Kgl. Hofbuchdruckerei Kastner & Lossen.

Zur Kenntnis

des

Camphers, Borneols u. Menthols.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen philosophischen Fakultät

der

Kgl. Bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Stephan Jahn

aus Wien.

AGAD.
BIBL.

München im Mai 1902.

Kgl. Hofbuchdruckerei Kastner & Lossen.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552302_0056

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, Herrn Professor Dr. A. Einhorn, unter dessen liebenswürdiger Leitung vorliegende Arbeit ausgeführt wurde, sowie Herrn Geheimrat Dr. A. von Baeyer für das meinem Studium entgegengebrachte Interesse meinen wärmsten Dank auszusprechen.

Inhalts-Verzeichnis.

Seite

I. Physiologischer Teil 7

II. Theoretischer Teil 21

III. Experimenteller Teil 72

Physiologischer Teil.

Ausgezeichnet durch ihren charakteristischen Geruch und ihre einfache Gewinnung gehören die ätherischen Oele und der Campher zu den wenigen seit dem Altertum bekannten und berühmten Heilmitteln. Zwar hat die Zahl ihrer wohlthätigen Eigenschaften, die die Urteilslosigkeit früherer Zeiten bedeutend überschätzt hatte, durch die moderne Wissenschaft eine Einschränkung erfahren, allein der Wert ihrer unbestritten gebliebenen Wirkungen lässt sie nach wie vor als wichtigen, durch andere Agentien unersetzbaren Bestandteil unseres heutigen Arzneischatzes erscheinen.

Neben dem Campher $C_{10} H_{16} O$ haben insbesondere noch einige andere hydroaromatische Verbindungen und Alkohole von jeher pharmacologische Beachtung gefunden, die früher wegen ihrer äusserlichen Aehnlichkeit unter dem Sammelnamen Campher zusammengefasst wurden, vor allem das Menthol $C_{10} H_{20} O$, und das Borneol $C_{10} H_{18} O$, das Reduktionsprodukt des Camphers. Hinsichtlich ihres physiologischen Verhaltens zeigen diese Körper teilweise beträchtliche Unterschiede.

Der Campher selbst ist ein schwaches Aetzmittel und Antiseptikum, das in gewissen Fällen äusserer und innerer Wundbehandlung Verwendung

findet, und auch wegen seiner Flüchtigkeit auf alle niederen Lebewesen überhaupt als heftiges Gift wirkt. Es ist interessant, dass die Natur selbst diese Eigenschaft des Camphers benützt und ihn vereinzelt im Organismus niederer Tiere (Polyconium rosalbum z. B.[1]) erzeugt, welche ihn bei Verfolgung als Schutzwaffe gegen den Feind absondern. Die spezifisch unübertroffene Heilkraft des Camphers beruht indes auf seinem rasch belebenden und erregenden Einfluss auf das ganze Nervensystem vor allem auf das Herz und das Respirationszentrum: Der Blutdruck wird gesteigert, der Herzschlag und die Atmung beschleunigt und so in collapsartigen Zuständen, wie sie im Verlaufe akuter und erschöpfender Krankheiten auftreten, wenigstens eine vorübergehende Kräftigung erzielt, die über den Moment einer Krisis hinweghelfen kann.

Eben diese eigenartige und wohlthätige Wirkung des Camphers fehlt seinem ihm sonst durchaus ähnlichen Reduktionsprodukte, dem Alkohol Borneol, der die Herzthätigkeit geradezu lähmt oder wenigstens verlangsamt. Lokal wirkt das Borneol weniger ätzend als Campher.

Diesen beiden Körpern schliesst sich das Menthol durch seine stark antiseptischen Eigenschaften, seine Flüchtigkeit, seinen scharfen Geruch und Geschmack an. Als riechendes Prinzip des Pfefferminzöles dient dieser hydroaromatische Alkohol schon seit langem kosmetischen Zwecken. Aber auch seine medizinische Verwendung ist eine viel-

[1]) Cook Cbl. 1901. I. 191.

fache: Als schweisswidriges Mittel zur internen Darmdesinfektion, vor allem auch als lokales Anästhetikum, besonders bei Krankheiten der Atmungsorgane. Infolge seiner grossen Flüchtigkeit erzeugt das Menthol auf die Haut gebracht das Gefühl der Kälte, wodurch sich sein Gebrauch in Form des Migränstiftes erklärt. Auf das Herz wirkt es ähnlich wie Borneol.[1])

Die grosse therapeutische Bedeutung dieser hydroaromatischen Ketone und Alkohole wird durch einen Uebelstand in hohem Grade beeinträchtigt. Sie sind sämtlich in Wasser unlöslich und können demzufolge im Organismus nur allmählich resorbiert werden, während sich in ihm rascher ihre Paarung mit Glucuronräure, einer Aldehydsäure von der Zusammensetzung $CHO\,(CHOH)_4\,COOH$ zu Verbindungen von glucosidartigem Charakter vollzieht. Der Campher wird bei diesem Prozess zunächst zu Campherol, einem Isomeren des Oxycamphers oxydiert, über dessen Konstitution aber noch keine eindeutigen Angaben vorliegen.[2]) Die so gebildeten Campherglucuronsäuren werden ohne weitere Veränderung im Harne abgeschieden und die eingeführten Substanzen somit ihrer Wirkung beraubt und entgiftet. Hierdurch wird naturgemäss ihr Effekt ein flüchtiger und schwer kontrollierbarer, die wirksame Dosis eine je nach den Umständen schwankende (nach Schmiedeberg, Lehrb. d. Arzneimittellehre — von 0,03—0,7 g. p. kg. Gewicht des

[1]) Pellacani Arch. exp. Path. 1883.

[2]) cf. Schmiedeberg Zt. physg. Ch. 3,422, Pellacani Arch. exp. Path. 1883 XVII u. Ber. 19,2919 endlich Manasse Ber. 30,660.

Versuchstieres). Deswegen erfolgt ferner ihre Eingabe nicht per os, sondern in Form subkutaner oft schmerzhafter Einspritzung, gelöst in einem indifferenten somit nutzlosen Oele.

Demnach wäre es ein wichtiges Problem, pharmacochemischer Forschung durch Darstellung gleich aufnahmsfähiger Campher-, Menthol- und Borneolpräparate von ungeschwächter spezifischer Wirkung die Unzuverlässigkeit dieser Körper bei ihrer Verwendung, sowie die andern sich aus ihrer Wasserunlöslichkeit ergebenden Nachteile zu umgehen und womöglich auch ihre innerlicher Eingabe hinderliche Aetzwirkung zu paralysieren.

Die Bestrebungen auf diesem Gebiete seit einer Reihe von Jahren haben nun zwar zur Synthese und pharmacologischen Untersuchung einer nicht geringen Zahl von Derivaten des Camphers, des Menthol und Berneols geführt, ein einwandfreies Ersatzmittel des Camphers etc. ist aber, so weit bekannt, noch nicht gefunden worden.

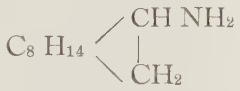
So hat man versucht, dem Camphermolekül negative Gruppen einzuverleiben und Campher-sulfosäuren und Halogen-Camphersulfosäure,[1]) ferner Camphercarbonsäure[2]) dargestellt, die zwar mehr oder weniger wasserlöslich, physiologisch aber wirkungslos sind. Eine Thatsache, die mit den bei andern Körperklassen gewonnenen Erfahrungen nach Fränkel[3]) im besten Einklang steht.

Mehr Erfolg versprach die Einschiebung basischer Reste in das Molekül, insbesonders der Amido-

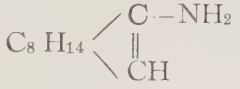
[1]) Kipping u. Pope Soc. 63,573.
[2]) Kachler u. Spitzer M. 2,237.
[3]) Lehrb. d. Arzneimittelsynthese.

gruppe unter der Voraussetzung analogen Verhaltens mit den Fettkörpern, deren therapeutische Wirkung bei gleicher Konstitutionsänderung wenig oder nicht beeinflusst wird. So ist Clycocoll so ungiftig wie Essigsäure, Athylamin reagiert auf den Organismus wie Aethan. Der Aminocampher, eine starke Base und als Salz leicht löslich, zeigt hingegen nach den Untersuchungen Filehne's[1]) keine Spur von Campherwirkung, statt eines Excitans ist er ein Lähmungsmittel, etwas schwächer als das bekannte Pfeilgift Curare. Man ist geneigt, diese tiefgreifende Aenderung der physiologischen Eigenschaften dem Eintritt des positiven Radikals in ein Ringsystem zuzuschreiben.

Hiermit übereinstimmend hat auch die Prüfung der anderen bisher gewonnenen basischen Derivate des Camphers ein negatives Resultat ergeben: Auch das Bornylamin



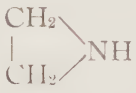
wirkt herzlähmend und curareartig.[2]) Das von Duden und Macintyre dargestellte Camphenamin



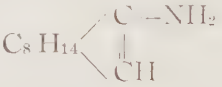
zeigt nach Ehrlich[3]) durchaus toxische Eigenschaften ähnlich dem Vinylamin, das als heftiges

[1]) Ann. 274 89 ff.
[2]) Bach u. Leuckardt B. 20,104.
[3]) Ann. 313,70.

und ganz spezifisches Nierengift besonderes Interesse der Pharmacologie beanspruchen darf. Campherwirkung konnte dagegen auch bei diesem Körper nicht konstatiert werden. Markwald[1]) hat neuerdings nachgewiesen, dass diese Aehnlichkeit des physiologischen Verhaltens keinen Rückschluss auf die Konstitution der zugehörigen Verbindungen erlaubt, indem das sogen. Vinylamin nach diesem Forscher identisch ist mit dem Aethylenimin



während dem Camphenamin nach Duden in der oben citierten Arbeit zweifellos die Formel



zukommt: trotz des verschiedenen chemischen Aufbaues der beiden Verbindungen ist ihr Verhalten gegen den Organismus ein ähnliches.

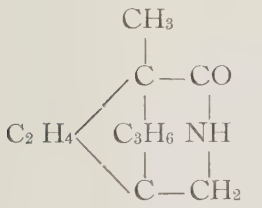
Auf einem andern Wege ist Manasse die Synthese eines wasserlöslichen Campherderivates gelungen.[2]) Bei der Reduktion des Champherchinons entsteht der Oxycampher, der sich vom Campher in seiner chemischen Zusammensetzung bloss durch Aufnahme eines Sauerstoffatoms unterscheidet. Trotzdem ist seine physiologische Wirkung nach

[1]) Locit. B. 34.3544.
[2]) Ber. 30,659.

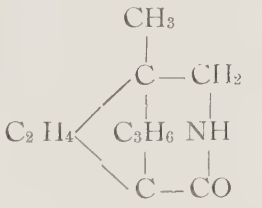
den ausführlichen Arbeiten von Heintz[1]) unerwartet anderer Art: Nicht erregend und konvulsivisch, sondern herabsetzend auf die Erregbarkeit des Atemzentrums, so dass er therapeutische Verwendung als recht brauchbares Mittel gegen Dyspnoe gefunden hat.

Als Campherersatz kommen ferner noch einige Körper in Betracht, die das unveränderte Kohlenstoffskelett des Camphers nicht mehr enthalten. Hierzu gehört zunächst die Camphersäure, welche dieselben antiseptischen Wirkungen wie die Muttersubstanz äussert, aber weit weniger excitierend wirkt. Als ein vorzügliches und ungefährliches Antihydrotikum hat sie sich indes in der medizinischen Praxis eingebürgert.

In jüngster Zeit hat Tafel[2]) durch elektrolytische Reduktion des Camphersäureimids wasserlösliche Produkte gewonnen. Das Camphidon, das in zwei strukturisomeren Formen entsteht,



α - Camphidon

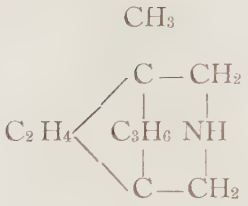


β - Camphidon

und das Camphidin.

---

[1]) Loc. cit.
[2]) Ber. 34.3274.



Die pharmacologische Untersuchung der Körper durch Schmiedeberg ergab, dass sie campherähnlich wirken, obzwar sie den Campherring nicht mehr vollständig enthalten, sondern eine Kombination des Camphoceanringes mit einem Piperidon resp. Piperidinring.

Anschliessend hieran soll noch das schon erwähnte Campherol $C_{10}H_{16}O_2$, das Isomere des Oxycamphers, genannt werden, das durch Oxydation des Camphers im tierischen Stoffwechsel entsteht und wie dieser erregend und Krämpfe auslösend wirkt. Die Konstitution dieser Substanz und ihre künstliche Synthese ist aber noch nicht aufgeklärt worden.[1])

Das Menthol und Bormeol sind in einer geringeren Zahl von Derivaten pharmacologisch untersucht worden. Durch Veresterung oder Aetherbildung sollte die irritierende Wirkung der alkoholischen Hydroxylgruppe dieser Substanzen, ihr scharfer Geruch und Geschmack verdeckt werden, um sie so zum internen Gebrauch geeigneter zu machen.[2]) Hierher gehören u. a. das Dimenthyl-

[1]) Lit. Zt. physg. Ch. 1901, 33.579. u. o.

[2]) cf. Schmiedeberg Arzneimittellehre S. 159, Fränkel Arzneimittelsynthese 492.

und Dibornylmethylal, Mentholcarbonat, Validol,[1]) ein Mentholvaleriansäureester. Diese Verbindungen dienen zur Darmdesinfektion, da sie die stark antiseptischen Eigenschaften der Körper dieser Gruppe mit schwerer Resorbierbarkeit vereinen, daher den Magen unverändert passieren und erst im Darm durch das Pankreasenzym verseift, daselbst zur Wirkung gelangen.

Durch Einwirkung von Salzsäure auf Menthol und Formaldehyd hat neuerdings Wedekind[2]) den Chlormethylmenthyläther dargestellt, ein Mentholpräparat, das sich als Mittel gegen Schnupfen bewähren soll und unter dem Namen Forman in den Handel kommt. Seine therapeutische Anwendung erklärt sich aus seinem leichten Zerfall — unter dem Einfluss der Feuchtigkeit — in seine Bestandteile:

$$\underset{\text{(Forman)}}{C_{10}H_{19}OCH_2Cl} + H_2O = \underset{\text{Menthol}}{C_{10}H_{10}OH} + HCl + H_2CO$$

Die angeführten Beispiele mögen genügen, um die Wege anzudeuten, die man zur Gewinnung eines Campherersatzes und anderer Medikamente dieser Körperklasse beschritten hat. Wie sich ersehen lässt, ist es also in dieser Gruppe noch nicht gelungen, den funktionellen Zusammenhang zwischen chemischer Konstitutionsänderung und physiologischem Verhalten zu erkennen. Eine Arbeit auf diesem Gebiete wird sich also darauf beschränken müssen, neue Methoden zur Anwendung zu bringen, ohne dass sich das pharmacologische Resultat von vorneherein sicher beurteilen liesse.

---

[1]) Schwerenzky Th. Mon. 1901. 250.

[2]) Ber. 34,813 ff.

Ich habe neue Derivate nach dem Prinzip der Veresterung herzustellen versucht, welches gestattet die Stammsubstanz ganz unverändert zur Wirkung kommen zu lassen, wenn der Ester im Organismus aufgespalten wird und die hierbei freiwerdende saure Komponente an sich ungiftig und ohne Effekt ist.[1])

Zunächst habe ich die Glycocollverbindungen des Borneol und Menthol und zwar den Diäthylglycocollborneol- und den Diäthylglycocollmentholester dargestellt

$(C_2H_5)_2NCH_2COC_{10}H_{17}O$
Diäthylglycocollbornestester

$(C_2H_5)_2NCH_2COC_{10}H_{19}O$
Diäthylglycocollmentholester

in der Absicht, mit Hilfe der im Molekül noch vorhandenen basischen Gruppen wasserlösliche neutrale Salze derselben zu erzielen, die nach obigem noch die Wirkung der Stammsubstanz zeigen sollten. Die erhaltenen Produkte sind nun zwar wasserlöslich, aber mit schwachsaurer Reaktion. Der physiologischen Prüfung wurden die salzsauren Salze beider Basen, ferner das zitronensaure Salz der Borneolbase, endlich die Jodmethylate derselben unterzogen. Bei der Synthese der Jodmethylate war die Erfahrung massgebend, dass nach zahlreichen, besonders auf dem Gebiet der Alkaloide gefundenen Analogien die Umwandlung dreiwertiger in fünfwertige Stickstoffbasen stets mit einem

[1]) Salolprinzip Nenki 1886.

Wechsel der physiologischen Kräfte verknüpft ist, der sich in den meisten Fällen durch das Auftreten der Curarewirkung kennzeichnet. Das Ergebnis der Prüfung dieser Körper ist folgendes:

Salzsaurer Diäthylglycocollmentholester.

Während eine 5 % Lösung des Salzes zwar noch vollständig anästhesiert, aber infolge zu starker Reizwirkung unverwendbar ist, zeigt eine $^1/_2$ % Lösung überhaupt keine ausgesprochenen Wirkungen mehr. Im allgemeinen ist der Effekt des Salzes $^1/_2$ mal so schwach als bei Berneolsalzen: Die Atmung wird nur wenig verlangsamt, aber noch deutlich vertieft.

Da das Salz auch die Nieren entzündet und sich als Nervengift herausgestellt hat, ist es physiologisch unverwertbar.

Das Jodmethylat der Mentholverbindung

ätzt, tötet durch Magenätzung und ist daher stark giftig.

Salzsaurer Diäthylglycocollborneolester.

In 5 % Lösung schwach sauer, reizt es mässig. Es besitzt keine Campherwirkung, eher eine umgekehrte und veranlasst eine Steigerung des Blutdrucks, verlangsamt aber die Atmung und den Herzschlag. Ausgesprochene Wirkungen sind nicht vorhanden. Giftig ist es nicht. Die praktische Prüfung ergab seine Erfolglosigkeit.

Jodmethylat der Borneolbase.

Es ätzt ebenfalls und ist stark giftig, da es durch Magenätzung tötet.

Citronensaures Salz der Borneolbase.

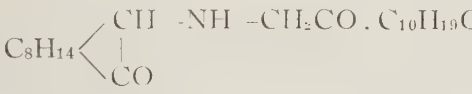
Es steigert den Blutdruck und verlangsamt Puls und Atmung: digitalinähnlich. Die diuretische Wirkung ist schwankend.[1])

Zum Aufbau neuer Verbindungen des Camphers selbst wurde als Ausgangsmaterial der Aminocampher, ein reaktionsfähiger, leicht zugänglicher Körper gewählt. Da seine physiologische Wirkung von der des Camphers durchaus verschieden ist, so muss das Ziel aller von ihm ausgehenden Versuche sein, den Einfluss der diese unerwünschte Variation hervorrufenden basischen Gruppe zu paralysieren, ohne sie ihrer basischen Eigenschaften und somit der Fähigkeit in Wasser lösliche Salze zu bilden, zu berauben. Die Lösung dieser Aufgabe bietet die Betrachtung einzelner Vorgänge im natürlichen Stoffwechsel. Einige an sich schädliche Substanzen werden im Organismus zu Derivaten des Glycins gepaart — das bekannteste Beispiel bildet der Uebergang der Benzoe- in die Hippursäure, ein Beweis, dass solche Kombinationen demselben unschädlich sein müssen. Ferner wird Ammoniak, ein heftiges Krampfgift, durch Eintritt der Gruppe CH_2COOH zu einem ganz harmlosen Körper, dem Glycocoll, dem nur schwach narkotische Effekte zukommen. So konnte die Umwandlung des Aminocamphers in Glycocollverbindungen als geeignete Methode zur Gewinnung therapeutisch verwendbarer Produkte erscheinen, da die entstehenden Körper auch noch basischer Natur mithin salzbildend sein müssten.

[1]) Die Prüfung der genannten Substanzen verdanke ich der Güte des Herrn Privatdozenten Dr. Heintz in Erlangen.

Ich habe daher aus dem Aminocampher folgende Derivate dargestellt: Den Camphorylglycocoläthylester, die entsprechenden Borneol- und Mentholester. Die beiden letztgenannten Produkte sind in allen ihren Salzen infolge der Grösse ihres Moleküls wasserunlöslich, enthalten allerdings dafür 2 wirksame hydroaromatische Bestandteile, ein Vorzug, der aber eben durch jenen Nachteil so weit aufgehoben wird, dass sie nach den Ergebnissen der Untersuchung praktisch unverwertbar zu bezeichnen sind.

Der salzsaure Camphorylglycocollmentholester



tötet ein Tier, welches innerhalb 3 Wochen 2,6 g von der Substanz in den Magen bekommen hat. Dasselbe zeigt ausgedehnte Blutungen in Lungen und Herz.

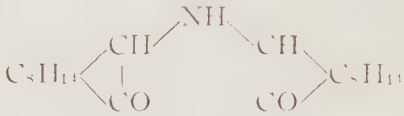
Das salzsaure Camphorylglycocollborneolester

steigert, da die Substanz in Wasser unlöslich ist, den Blutdruck nicht. Ein Tier bekommt ohne erkennbare Wirkung 0,8 g.

Leicht löslich zeigt sich der Aethylester des Camphorylglycocolls. Er wirkt aber als heftiges Gift. Die Untersuchung ergab: Salzsaurer Camphorylglycocollester

0,1 g in die Vena jugularis eingespritzt, töten ein Kaninchen fast sofort, wobei der Blutdruck nicht gesteigert wird, aber ausgedehnte Blutungen in der Lunge stattfinden.

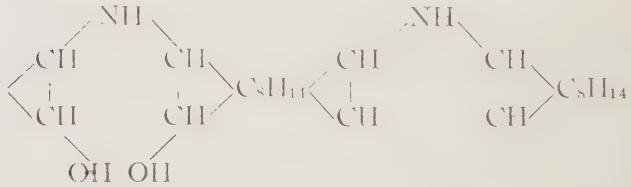
Da ich im Verlaufe dieser Arbeit zur Synthese des Dicamphorylimins



gelangte, eines Körpers, den man als einen Aminocampher auffassen kann, in welchem ein Wasserstoffatom des basischen Restes durch eine zweite Camphergruppe ersetzt ist, wurde auch diese Base physiologisch untersucht.

Dicamphoryliminsulfat: eine Menge von 0,8 g in den Magen eines Versuchstiers gebracht, töten dasselbe in einem Tag. Nachweisbar Nephritis Blutungen in der Lunge, Magen- und Darmkanal.

Reduktion führt das Dicamphorylimin über in das Dibonylimin:



Das Resultat der physiologischen Untersuchung dieser Base steht noch aus.

Theoretischer Teil.

Die Darstellung der im physiologischen Teile dieser Einleitung besprochenen Verbindungen geschah folgendermassen:

Als Ausgangsmaterial diente zunächst Menthol $C_{10}H_{19}OH$ und Borneol $C_{10}H_{17}OH$. Diese beiden Alkohole werden von Chloressigsäure bei Gegenwart von conc. Schwefelsäure glatt verestert, wenn ein Ueberschuss der wasserentziehenden Säure vermieden wird, der unter den Reaktionsbedingungen Entstehung der ungesättigten Kohlenwasserstoffe Camphen und Menthen zur Folge haben würde.[1])

Menthol und Borneolchloressigester setzen sich schon in der Kälte mit Diäthylamin zu den entsprechenden Glycocollverbindungen um. Die Reaktion verläuft in sehr befriedigenden Ausbeuten nach der Gleichung:

$$ClCH_2COOR + 2\,NH(C_2H_5)_2 = N(C_2H_5)_2CH_2COOR + N(C_2H_5)_2\,HCl$$

[1]) Konovalow Cb. 1909. I. 1101.

Bei einer analogen Reaktion zwischen Ammoniak und Chloracetylphenylester hat Morel[1]) die Entstehung von Säureamiden beobachtet.

$$ClCH_2COOC_6H_5 + NH_3 = ClCH_2CONH_2 + C_6H_5OH$$

Eine Einwirkung in diesem Sinne tritt in unserem Falle nicht ein. Nach demselben Schema hätte sie Wiederabspaltung des veresterten, hydroaromatischen Alkohols zur Folge haben müssen.

Der Diäthylglycocollmenthol- und der Diäthylglycocollborneoester

$$(C_2H_5)_2NCH_2COOC_{10}H_{19} \quad (C_2H_5)_2NCH_2COOC_{10}H_{17}$$

sind ölige, farblose, im Vacuum unzersetzt destillierbare Basen, die sich mit Mineralsäuren und starken organischen Säuren zu wasserlöslichen schwachsauer reagierenden Salzen verbinden, die zum Teil einer physiologischen Prüfung unterzogen wurden. Als tertiäre Basen lagern beide Körper leicht Jodmethyl an und aus den Jodmethylaten lassen sich dann durch Behandlung mit Chlorsilber die Chlormethylate der Basen gewinnen.

Die verschiedenen so gewonnenen Borneol- und Mentholverbindungen zeigen in ihrem physikalischen und chemischen Verhalten die grösste Uebereinstimmung. Die Mentholderivate haben meist höheren Schmelzpunkt.

[1]) Bull. soc. chim. 1899. 958.

Zum Ausgangsmaterial für die gesamte weitere Untersuchung wurde der Aminocampher gewählt, ein sehr reaktionsfähiger Körper, dessen interessante Umwandlungen und Eigenschaften erst in den letzten Jahren wieder Gegenstand eingehender Bearbeitung geworden sind. Der Aminocampher wurde von Schiff vor mehr als 20 Jahren entdeckt,[1]) genauer jedoch erst von Claisen und Manasse in ihrer Arbeit über den Isonitrosocampher beschrieben.[2]) Schon diese Beobachter hatten erkannt, dass die Base leicht veränderlich ist und insbesonders auch beim Aufbewahren Zersetzung unter Ammoniakentwicklung erleidet.

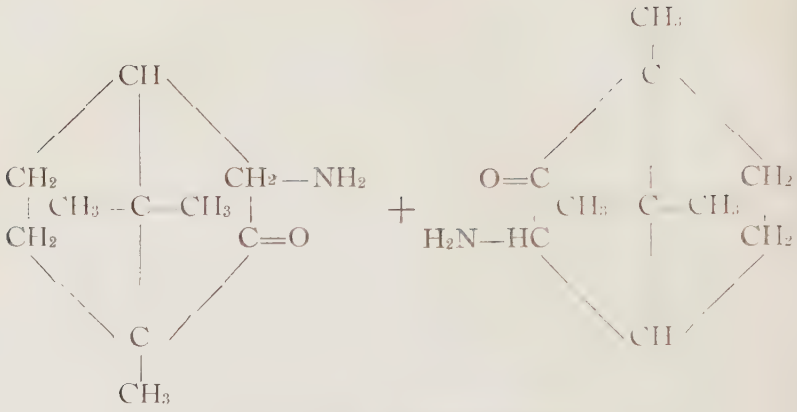
In einer ausführlichen und sehr genauen Experimentalarbeit haben in den letzten Jahren Duden und Pritzkow[3]) den Aminocampher, seine Derivate und seine Zersetzungsprodukte untersucht und charakterisiert. Sie fanden, dass der Aminocampher schon bei gewöhnlicher Temperatur allmählich, rascher beim Erhitzen für sich unter Wasserabspaltung in eine Pyrazinbase übergeht, ein Verhalten, das seiner Konstitution als Aminoketon durchaus entspricht:

---

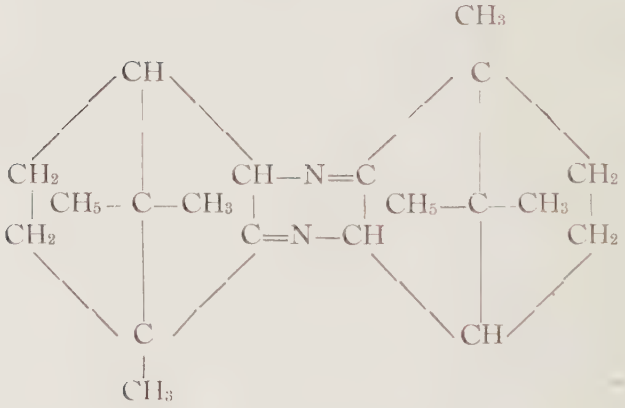
[1]) Ber. 13, 1404 (1880) 14, 1376 (1881).

[2]) Ann. 274 S. 88 ff. (1893).

[3]) Ann. 307 S. 207 ff. (1899) u. Ber. 32, 1538 (1899).



2 Molecule Aminocampher



Dihydrodicamphenpyrazin.

Nach den Angaben Dudens erfolgt diese Umwandlung fast quantitativ, wenn man den Aminocampher bei Sommertemperatur zwei Monate sich selbst überlässt; innerhalb 24 Stunden, wenn man

ihn auf dem Wasserbade erhitzt, unter diesen Bedingungen jedoch nur in einer 70% der Theorie entsprechenden Ausbeute. Ferner hat Duden im Gegensatz zu den Angaben Schiffs[1]) konstatiert, dass der Aminocampher in sauerer Lösung mit und ohne Oxydationsmittel auch beim Erhitzen nicht verändert wird, und dass man ihn durch dieses Verhalten von seinem in saurer Lösung leicht oxydablen Wasserabspaltungsprodukt unterscheiden kann.

Nach den in dieser Arbeit gewonnenen Erfahrungen lässt sich noch hinzufügen, dass die Zersetzung des Aminocamphers beim Aufbewahren im Exsiccator, besonders aber beim Erhitzen in Lösungsmitteln auf Wasserbad- oder höhere Temperatur ausserordentlich rasch vor sich geht, bei dementsprechend vermehrter Bildung nicht isolierbarer Nebenprodukte.

Es lässt sich demnach von Anfang an voraussehen, dass Reaktionen des Amidocamphers, die erst bei höheren Temperaturen verlaufen, niemals zu guten Ausbeuten führen können, und dass es mitunter schwierig sein würde, die einzelnen Reaktionsprodukte von einander zu trennen.

Zunächst ergibt sich als unmittelbare Folge der Zersetzlichkeit des Aminocamphers die Notwendigkeit, ihn jedesmal vor seiner Verwendung frisch zu bereiten. Die Reduktion aus dem käuflichen oder nach den Angaben von Claisen und Manasse[2]) bereiteten Nitrosocampher gestaltet sich

[1]) Die Arbeit Schiffs muss später noch ausführlich besprochen werden.

[2]) loc. cit. S. 73.

in bequemer Weise nach dem von Duden[1]) beschriebenen Darstellungsverfahren: Reduktion des Nitrosocamphers mit Zinkstaub in alkalischer Lösung.

Durch Einwirkung von Menthol und Borneolchloressigester auf Aminocampher erhält man in analoger Weise den Camphorylglycocollmenthol- und Borneolester. Die Reaktion verläuft nach der Gleichung:

$$2\ C_{10}H_{15}ONH_2 + ClCH_2COOR$$
$$= C_{10}H_{15}ONH_2HCl + C_{10}H_{15}ONHCH_2COOR$$

Auch hier führt sie zum Ersatz des Chloratoms durch den basischen Rest und die esterifizierte Gruppe bleibt unangegriffen. Zur Erzielung einer guten Ausbeute genügt es, die Komponenten in dem durch obige Gleichung gegebenen Mengenverhältnisse 1 Stunde auf 80° zu erhitzen.[2]) Unter diesen Umständen bildet sich das Wasserabspaltungsprodukt aus dem Aminocampher, das Dihydrodicamphenpyrazin in nur geringen Mengen. Da die salzsauren Salze der entstandenen Menthol- und Borneolverbindungen in verdünnten Säuren unlöslich sind, die Pyrazinbase und das Ausgangsmaterial der Aminocampher, jedoch leicht löslich, gelingt es ohne Schwierigkeit, die einzelnen Reaktionsprodukte zu isolieren. Das Dihydrodicamphenpyrazin, mit dessen Untersuchung sich die oben citierte, erst im späteren Verlaufe dieser Arbeit erschienene Veröffentlichung Dudens beschäftigt, wurde bei der

[1]) Ber. 32, S. 1539.

[2]) Auch Morel loc. cit. hat denselben Reaktionsmodus benützt.

Aufarbeitung dieser Versuche in der salzsauren Lösung, in der es sich neben unverändertem Aminocampher in nur geringen Quantitäten findet, entdeckt, durch Kalilauge abgeschieden, und samt seinem salzsauren Salz analysiert. Auch wurde nachgewiesen, dass es beim Erwärmen seiner salpetersauren Lösung in einen Körper von nicht mehr basischen Eigenschaften übergeht; wie Duden dann gezeigt hat, entsteht hiebei sein Oxydationsprodukt, das Dicamphenpyrazin.

Nach Duden verwendet man zu dieser Oxydation besser Eisenchlorid; da das gebildete Oxydationsprodukt sich in wässerigen Lösungen nicht mehr mit Säuren zu verbinden vermag und ausfällt, gewährt dieses Verhalten ein Mittel, das Dihydropyrazin aus seiner sauren Lösung zu entfernen und seine Quantität zu bestimmen, ein Verfahren, das dann auch von mir zur Trennung desselben benützt wurde.

Der Aminocampher bleibt in seiner Lösung beständig und kann dann im Filtrat isoliert und durch sein Pikrat identifiziert werden.

Der Camphorylglycocollmentholester und der Camphorylglycocollborneolester:

$$C_{10}H_{15}ONHCH_2COC_{10}H_{19}O \text{ und}$$
$$C_{10}H_{15}ONHCH_2COC_{10}H_{17}O$$

sind wachsähnliche, nicht krystallisierbare Basen, deren Salze in Wasser unlöslich sind, aber gut krystallisieren.

Diese Unlöslichkeit der Salze, die ihrer physiologischen Verwertung hinderlich ist, gab Veranlassung, statt der zuerst angewandten hochmolekularen Chloressigsäurementhol- und Borneolester

auch Chloressigäthylester auf Aminocampher einwirken zu lassen. Die Reaktion tritt erst ein, wenn 2 Mol. Aminocampher und 1 Mol. Chloressigsäureäthylester vorsichtig am Rückflusskühler bis zum Siedepunkt des Esters — 143° — erhitzt werden. Nach wenigen Minuten erfolgt unter Temperaturerhöhung momentan die Abscheidung von salzsaurem Aminocampher, der Gleichung entsprechend:

$$2\,C_{10}H_{15}ONH_2 + ClCH_2COOC_2H_5$$
$$= C_{10}H_{15}ONH_2HCl + C_{10}H_{15}ONHCH_2COC_2H_5O$$

Es ist nötig, die Reaktion sofort nach ihrem Eintritt rechtzeitig zu unterbrechen, denn bei längerer Dauer der Einwirkung tritt völlige Verschmierung des Gemenges ein und neben Dihydrodicamphenpyrazin lässt sich daraus kein weiteres Produkt isolieren. Allein auch schon unter diesen Cautelen ist bei der Temperatur des siedenden Chloressigsäureäthylesters (140—143°) der Aminocampher der Hauptmenge nach in die Dihydrobase und andere, nicht basische Bestandteile zerfallen, die Ausbeute an Camphorylglycocolläthylester beträgt nicht mehr als 30—40% der Theorie und konnte auch durch mannigfache Variation der Versuchsbedingungen (Anwendung von Lösungsmitteln und Herabsetzung der Temperatur) nicht gehoben werden. Der Camphorylglycocolläthylester $C_{10}H_{15}ONHCH_2COOC_2H_5$ ist wie die homologen Verbindungen nicht krystallisierbar, sondern ein leichtbewegliches farb- und geruchloses Oel, dessen Salze, wie wegen des geringeren Molekulargewichtes zu erwarten war, im Wasser — mit stark saurer Reaktion — leicht

löslich sind. Als Base ist der Ester sekundär, gibt daher ein Nitrosamin, das sich aus der Lösung des reinen salzsauren Salzes auf Zusatz von Natriumnitrit abscheidet.

Die auf diesem Wege dargestellten Ester des Camphorylglycins verhalten sich durchaus wie homologe Verbindungen mit steigendem Molekulargewicht. Alle drei sind nicht krystallisierende Substanzen, der Aethylester ein ziemlich bewegliches Oel. Infolge ihres grossen Molekulargewichtes wasserunlöslich, werden sie durch Kalilauge und andere Agentien in der Kälte nicht angegriffen und unterscheiden sich hierdurch und durch die saure Reaktion ihrer wasserlöslichen Salze von den von Curtius[1]) und neuerdings von Fischer[2]) beschriebenen Estern primärer Aminosäuren. Die stark saure Reaktion des salzsauren Camphorylglycinäthylesters ist jedenfalls durch den Ersatz eines positiven Wasserstoffes durch den schwach negativen Camphersrest verursacht.

Es lag nun nahe, auch die Muttersubstanz dieser Ester zu gewinnen, das freie Camphorylglycocoll, ein Körper, der von um so grösserem theoretischen und pharmakologischen Interesse sein musste, als bisher, meines Wissens, Glycocollderivate hydroaromatischer Basen nicht bekannt sind. Zur Darstellung des Camphorylglycocolls waren zwei verschiedene Wege möglich: Man konnte die Ester, insbesonders den am leichtesten zugänglichen Cam-

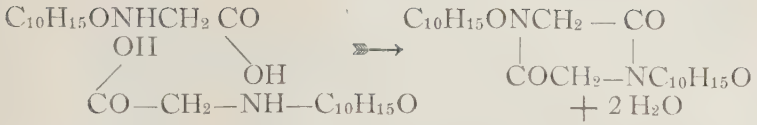
[1]) Ber. 16,753 (1883) 17, (953).
[2]) Ber. 34,433 (1901).

phorylglycocolläthylester verseifen oder zweitens die Glycinverbindung direkt durch Einwirkung von Chloressigsäure auf Amincampher zu erhalten suchen. Das letztere Verfahren schien das einfachere und wird allgemein zur Synthese substituierter Aminoessigsäuren angewandt. So entsteht z. B. das Phenylglycin, wenn man 2 Mol. Anilin und 1 Mol. Chloressigsäure in wenig Aether löst und dann mit Wasser erhitzt[1]) oder wenn man Anilin mit Natriumacetat und Chloressigsäure auf dem Wasserbade erwärmt.[2]) Nach der ersten Methode konnte eine Einwirkung zwischen Aminocampher und Chloressigsäure nicht wahrgenommen werden. Erwärmt man indes molekulare Mengen von Aminocampher und frisch destillierter Chloressigsäure mit überschüssigem krystallisierten Natriumacetat auf Wasserbadtemperatur, so tritt zunächst klare Lösung ein — es bildet sich chloressigsaurer Aminocampher, der in Wasser leicht löslich ist — allmählich scheidet sich aber eine braune Schicht aus und nach einigen Stunden ist die Reaktion beendet. Versetzt man nun das Reaktionsgemenge mit Soda oder Alkali, so müsste etwa gebildetes Camphorylglycin in Lösung gehen — es sei denn, dass aus dem zuerst nach der Gleichung

$$C_{10}H_{15}ONH_2 + ClCH_2COOH + CH_3COONa =$$
$$= C_{10}H_{15}ONHCH_2COOH + CH_3COOH + NaCl$$

gebildeten Camphorylglycocoll unter Wasserabspaltung ein Derivat des Diacipiperazins entstanden wäre.

[1]) Schwebel Ber. 10,2046 (1877).
[2]) Hausdörfer B. 22,1799 (1889).

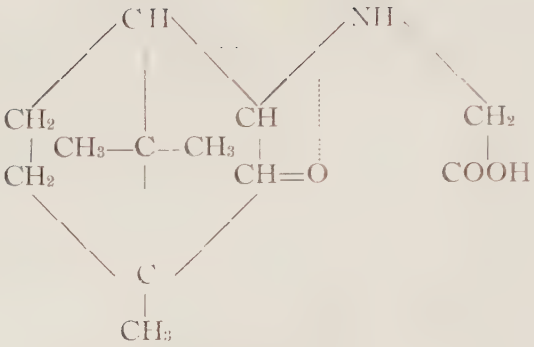


das in wässerigen Alkalien unlöslich sein müsste.[1]) Die alkalische Lösung enthält aber ausser Glycin nur Spuren organischer Substanz, wie die im experimentellen Teile der Arbeit ausführlich beschriebene Untersuchung beweist. Die Hauptmasse der Reaktion bleibt in der alkalischen Flüssigkeit ungelöst suspendiert und lässt sich von ihr durch Aufnehmen in Aether trennen. Sie besteht neben indifferenten Substanzen zum grössten Teil aus dem unveränderten Ausgangsmaterial und seinem Wasserabspaltungsprodukte zum kleineren aus einem Körper von der Zusammensetzung $C_{10}H_{15}ONHC_{10}H_{15}O$ dem Dicamphorylimin, das aus 2 Molekülen Aminocampher durch Amoniakabspaltung entstanden ist und noch später eingehend besprochen wird. Das Gewicht der ätherlöslichen Masse entspricht fast quantitativ der Menge des angewandten Aminocamphers, wenn man den Gewichtsverlust durch die Wasser- und Ammoniakabspaltung berücksichtigt (100 g Aminocampher geben 85—90 g; Theorie wäre 90 g).

Alkalilösliche Nebenprodukte können also in nachweisbarer Menge nicht entstanden sein.

---

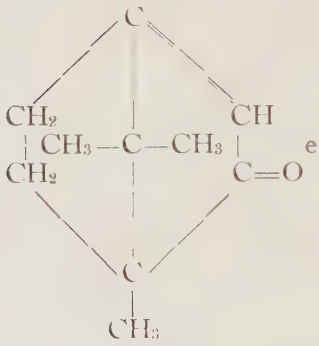
[1]) Derartige Diacipiperazinverbindungen haben, wie erst neuerdings E. Fischer und E. Tourneau gezeigt haben (B. 34, S. 2868) (1901) eine ziemlich starke Bildungstendenz. Das Diacipiperazin entsteht schon beim Aufbewahren des Glycinesters in der Kälte bei Gegenwart von Wasser (Curtius u. Göbel J. pr. Ch. 37, S. 173 [1888] u. E. Fischer loc. cit.) Das entsprechende Diphenyldiacipiperazin ist alkali-unlöslich. (Vorländer B. 33,2468 (1900).



Camphorylglycocoll

$NH_2\ CH_2\ COOH$ Glycocoll

und



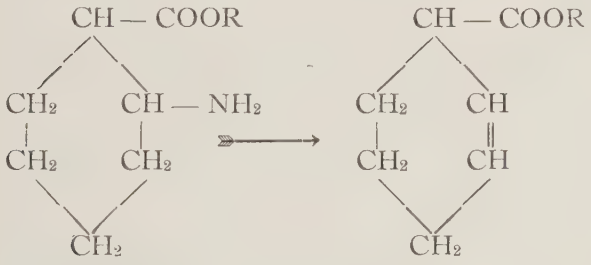
ein Camphenon [1])

der Glycinrest abspaltet und eine ungesättigte Verbindung entsteht — ein Camphenon — das sich

[1]) Unter diesem Namen findet sich in der Literatur ein Körper (Beilstein III S. 50), dem möglicherweise die oben beschriebene Konstitution zukommt. Angeli erhielt ihn aus Aminocampher und salpetriger Säure. G. chim. ital. 23 (2) 351 (1894). Ueber seine Umwandlungen liegen keine weiteren Angaben vor. Mit Reduktionsmitteln geht er in Campher über. Es war nicht möglich, diesen Körper aus der völlig verschmierten Rückstandsmasse zu isolieren.

dann unter Wasseraufnahme oder sonstiger Kondensation in nicht näher untersuchter Weise weiter verändert; die Reaktion entspräche dann einer gewöhnlichen Ammoniakabspaltung, die bei hydrierten Ringen aus unbekannten Gründen besonders leicht und unter den verschiedensten Bedingungen erfolgen kann, wie mehrfach beobachtet wurde.

So berichten Einhorn und Meyenberg,[1]) dass der Hexahydroanthranilsäureaethylester schon bei der Destillation unter gewöhnlichem Druck Ammoniak abspaltet und in einen Tetrahydrobenzoesäureester von wahrscheinlich nebenstehender Konstitution übergeht.

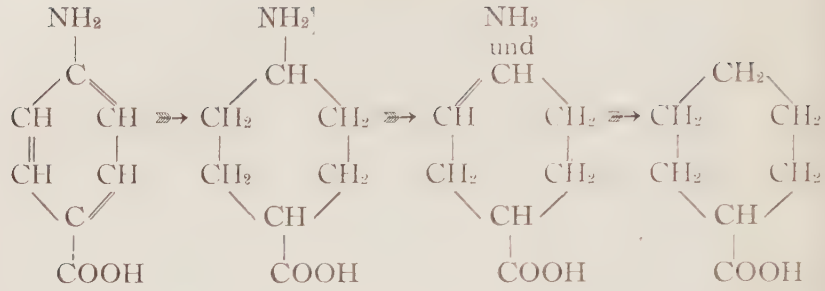


Dieselben Autoren haben gefunden,[2]) dass auch bei der Reduktion mit Natrium in amylalkoholischer Lösung der P-Aminobenzoesäure in reichlicher Menge Hexahydrobenzoesäure entsteht, in dem die zunächst gebildete Tetrahydroverbindung unter den Reaktionsbedingungen weiter hydriert wird:

---

[1]) Ber. 27,2471 (1894).

[2]) Ing.-Diss. München 1894.



p. Aminobenzoesäure Hexahydrobenzoesäure.

Die Reaktion der P-Dimethylaminobenzoesäure verläuft sogar zum grössten Teil in der Richtung, dass Dimethylamin abgespalten wird und kann geradezu als Darstellungsweise der Hexahydrobenzoesäure benützt werden. Dieses Verhalten muss besonders betont werden: Der Vergleich zwischen der P-Amino- und der P-Dimethylaminobenzoesäure ergibt, dass sich ein dimethylierter Aminrest leichter abspaltet als ein nicht substituierter; dieser Unterschied ist für die Erklärung unserer Reaktionen von Bedeutung.

Endlich haben neuerdings Bauer und Einhorn[1]) auch bei der Reduktion der M-Aminobenzoesäure stickstofffreie Reduktionsprodukte, nämlich Hexahydro- und Oxyhexahydrobenzoesäure aufgefunden.

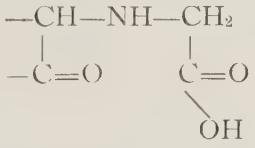
Bietet demnach die Abspaltung eines Amino- resp. Glycinrestes aus einem hydroaromatischen Kerne auch keine vereinzelt stehende Reaktion, so liegt die Frage um so näher, warum der Aminocampher nicht für sich allein Ammoniak abspaltet unter Bildung ungesättigter Verbindungen. Es lässt

[1]) Ann. 319 S. 324 (1901).

sich aber leicht einsehen, warum beim Aminocampher eine derartige Erscheinung noch nicht beobachtet wurde. Der Aminocampher vermag eben infolge seiner Konstitution als Aminoketon leichter unter Wasserabspaltung und Ringbildung zu reagieren, wobei das besprochene Dihydrodicamphenpyrazin entsteht. Es scheint auch, wie ein Vergleich des Verhaltens der Aminobenzoesäure und P-Dimethylaminobenzoesäure zeigt, ein substituierter Aminrest — in unserem Fall ein mit dem schweren Radikal CH_2COOH belasteter Aminrest — viel leichter abspaltbar zu sein und es ist daher sehr wahrscheinlich, dass Diäthyl- oder Aethylaminocampher z. B., gleichfalls unter Abspaltung der basischen Gruppe reagieren würden, da bei diesen Körpern Ringbildung ausgeschlossen wäre.[1])

Ueber die Ursache der leichten Ammoniakabspaltung aus hydroaromatischen Körpern ist man sich freilich noch nicht im Klaren.

Anschliessend hieran möge noch kurz eine Auffassung der Reaktion von einem anderen Gesichtspunkte erörtert werden. Das Camphorylglycocoll enthält folgende Atomgruppierung

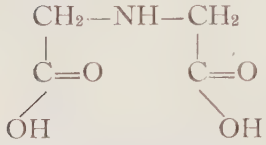


Nun hat erst neuerdings Vorlander[2]) auf die Zersetzlichkeit der Gruppe „NCH_2COOH hin-

[1]) Angaben hierüber liegen nicht vor.

[2]) Ueber die Oxydation stickstoffhaltiger Verbindungen B. 34, S. 1637, ferner ibidem S. 1649 u. 1651 (1901).

gewiesen; thatsächlich stehen 2 Carbonylgruppen in einer nach ihm „reaktiven Stellung“ zum Stickstoffatom und sollten eine Lockerung des ganzen Systems bewirken. Da aber die vollständig beständige, erst bei 225° schmelzende Diglycolamidsäure ganz denselben „reaktiven“ Atomkomplex besitzt, wie das zersetzliche Camphorglylycin, so



liegt in dessen abweichendem Verhalten ein neuer Beweis dafür, die Ursache der leichten Ammoniakabspaltung in den hydroaromatischen Kern im Molekül zu suchen, was ja auch mit den oben beschriebenen analogen Thatsachen im besten Einklang steht.

Bemühungen, das Camphorylglycocoll aus dem Camphorylglycocollamid zu erhalten, scheiterten an der Unmöglichkeit, diesen Körper aus Aminocampher und Chloracetamid zu gewinnen. Diese beiden Körper reagieren zwar, für sich und in hochsiedenden Lösungsmitteln (Xylol) erhitzt, auf einander, in dem stark verschmierten Reaktionsprodukt ist aber bloss Dicamphendihydropyrazin und Aethanolamid nachweisbar.

Schiff, der Entdecker des Aminocampher, hat auch mehrere von demselben sich ableitende, stickstoffhaltige Verbindungen beschrieben.[1]) So gibt er u. a. an, dass der Aminocampher schon beim Stehen unter Ammoniakentwicklung sich in ein Gemenge von 2 Verbindungen einer Base und einem neutralen Körper verwandle. Am besten erhalte man diese durch Destillation einer salzsauren Lösung des Aminocamphers mit Wasserdämpfen, wobei ein gelbes, in langen Nadeln krystallisierendes Produkt unlöslich in Säuren von Smp. 160 übergehe. Dasselbe habe die Zusammensetzung $(C_{10}H_{15}O)_2$ NH. Schiff nennt diesen Körper Dicamphorylimid.

Duden und Britzkow[2]) haben nachgewiesen, dass die Beobachtungen Schiffs unrichtig sind, soweit sie die Zersetzung des Aminocampher für sich betreffen, dass diese, wie schon erwähnt, nicht unter Ammoniak, sondern unter Wasserabspaltung verläuft und dass endlich der Aminocampher in seiner Lösung beim Erhitzen durchaus beständig ist.

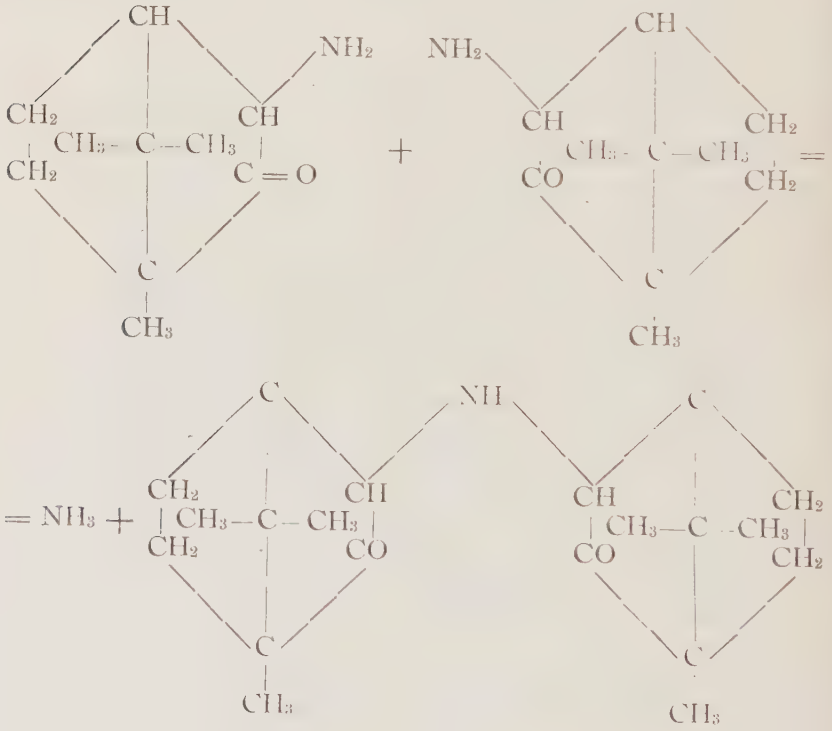
Bei Wiederholung der Versuche Schiffs konnten die von ihm beschriebenen Beobachtungen in Uebereinstimmung mit den Angaben Dudens nicht bestätigt werden. Salzsaurer Aminocampher erwies sich in seiner Lösung beim Durchleiten von Wasserdampf durchaus beständig, in neutraler Lösung wird er langsam unter Bildung von Dicamphendihydropyrazin zersetzt. Von einem gelben, in langen Nadeln krystallisierenden Produkt (Schiff loc. cit.) ist keine Spur wahrnehmbar.

---

[1]) Ber. 13,1405 (1880) 14,1375 (1881).

[2]) Ann. 307,209 ff. (1899).

Als ich in der Absicht aus Aminocampher, Chloressigsäure und Natriumacetat Camphorylglycocoll darzustellen, molekulare Mengen dieser Körper auf dem Wasserbade erhitzte, erhielt ich ein in Alkalien unlösliches Gemenge, das neben unverändertem Aminocampher, aus Dihydrodicamphenpyrazin und einem farblosen Körper vom Smp. 181° besteht, dem nach der Analyse die Formel $C_{20}H_{31}O_2N$ zukommt, d. h. er ist aus 2 Mol. Aminocampher durch Austritt von einem Molekül Ammoniak entstanden nach folgender Gleichung:



Ich nenne den Körper wie Schiff Dicamphorylimin, da ihm zweifellos die Konstitution zugehört, die durch diesen Namen ausgedrückt werden soll, wie dies aus den folgenden Untersuchungen hervorgeht und aus der Bestimmung seines Molekulargewichtes.

Das Dicamphorylimin krystallisiert in farblosen kleinen Nädelchen vom Smp. 181, es hat ausgesprochen basische Eigenschaften, es liess sich endlich auf dem beschriebenen Wege erhalten. Schiff will, wie erwähnt, das Dicamphorylimin als ein gelbes, in langen Nadeln krystallisierendes, in Säuren unlösliches Produkt, bei 160° schmelzend erhalten haben und zwar bei Destillation einer salzsauren Lösung von Aminocampher mit Wasserdämpfen. — Die Schiff'schen Angaben über diese Substanz sind mithin unrichtig, ebenso wie seine obigen Daten über die Zersetzung des Aminocamphers.

Wenn man sich die Unbeständigkeit des Camphorylglycocolls bei der Temperatur des siedenden Wasserbades vor Augen hält, ist es möglich, für diese merkwürdige Reaktion der Ammoniakabspaltung in wässeriger Lösung aus 2 Molekülen Aminocampher eine Erklärung zu finden. Es ist wahrscheinlich, dass sich die Einwirkung in folgender Weise vollzieht: Aminocampher verbindet sich zunächst mit der Chloressigsäure unter Austritt von Salzsäure, die durch das anwesende Natriumacetat gebunden wird, zu Camphorylglycocoll.

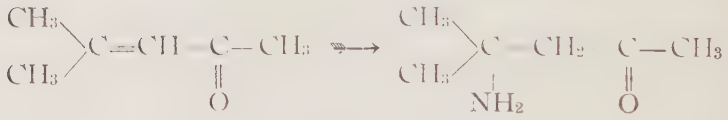
$$C_{10}H_{15}ONH_2 + ClCH_2COOH + CH_3COONa$$
$$= C_{10}H_{15}ONHCH_2COOH + NaCl + CH_3COOH$$

Das gebildete Camphorylglycocoll zersetzt sich in Gegenwart von Aminocampher und zwar nur von freiem Aminocampher in folgender Weise:

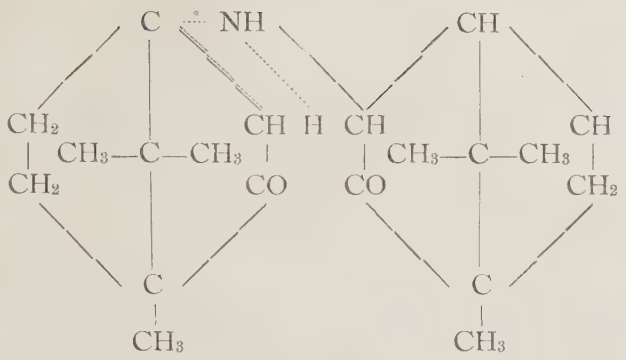
$$C_{10}H_{15}ONHCH_2COOH + NH_2C_{10}H_{15}O$$
$$\rightarrow NH_2CH_2COOH + C_{10}H_{15}ONHC_{10}H_{15}O$$

Man könnte sich diese Umsetzung auch in der Weise zu erklären suchen, dass man annimmt, es würde aus dem zunächst gebildeten Camphorylglycin in der schon bei der Verseifung des Camphorylglycinesters besprochenen Weise zunächst unter Abspaltung von Glycocoll Camphenon entstehen, das dann seinerseits Aminocampher an die doppelte Bindung anlagert. Derartige Anlagerungen von Ammoniak und Basen sind ja häufig beobachtet, z. B. bei der Bildung des Dianilidochinon aus Anilin und Chinon, der Asparaginsäure aus Fumar- oder Maleinsäure und Ammoniak, des Diacetonamins aus Mesityloxyd und Ammoniak.

Aber wie gerade im letzteren Falle Mesityloxyd



das Ammoniak addiert, derart, dass der Aminrest in die β-Stellung zur Carbonylgruppe tritt, so müsste auch das hypothetische Camphenon nach allen Erfahrungen den Aminocampher anlagern, unter Bildung eines Körpers von folgender Konstitution:



Eine derartige Formulierung lässt sich aber nicht mit der noch zu besprechenden Umwandlung des Dicamphorylimin in das Dicamphanmorpholin in Uebereinstimmung bringen. (Man würde einen 7-Ring erhalten.)

Endlich könnte man annehmen, dass der zunächst entstandene chloressigsaure Aminocampher unter Ammoniakabspaltung mit einem Molekül Aminocampher im Sinne folgender Gleichung reagiert:

$$C_{10}H_{15}ONH_2 \cdot ClCH_2COOH + C_{10}H_{15}ONH_2$$
$$= ClCH_2\,COOH + NH_3 + C_{10}H_{15}ONH\,C_{10}H_{15}O$$

Gegen diese letzte Auffassung, bei welcher durch Einwirkung des nascierenden abgespaltenen Ammoniak auf die Chloressigsäure ebenfalls Glycocoll entstehen müsste, lassen sich mehrere Gründe anführen. Zunächst bilden sich die substituierten Amine aus Monaminen erst beim Erhitzen eines Gemenges des trockenen salzsauren Salzes mit überschüssiger Base auf hohe Temperaturen (200 bis 250), eine gleiche Reaktion bei 100 in wässeriger

Lösung wäre ohne alle Analogie; zweitens wäre nicht recht erklärlich, welchen Zweck die Anwesenheit von Natriumacetat bei der Einwirkung haben sollte. Wäre die Abspaltung zwischen Salz und Base eingetreten, so müsste ein Molekül Chloressigsäure mit 2 Molekülen Aminocampher ohne Zusatz von Natriumacetat auch unter Bildung von Dicamphorylimin reagieren, wie es in obiger Gleichung ausgedrückt ist. Dies ist aber nun nicht der Fall. Wir haben uns durch wiederholte Versuche überzeugt, dass Chloressigsäure mit Aminocampher auch unter verschiedenen Bedingungen nicht im Sinne der obigen Gleichung reagiert.[1]) Die Notwendigkeit der Anwesenheit eines Moleküls Natriumacetat kann man sich nur dadurch erklären, dass zunächst Camphorylglycocoll nach der ersten Auffassung entsteht, wobei HCl frei wird, das von dem Natriumacetat gebunden wird und dieser unbeständige Körper eben nur auf freien, aber nicht auf salzsauren Aminocampher einzuwirken vermag.

Ferner müssten auch andere Säuren in wässriger Lösung auf Aminocampher in gleicher Weise einwirken können.[2]) Hiernach scheint die Annahme wahrscheinlich, als Zwischenprodukt bei dieser sonderbaren Reaktion Camphorylglycocoll anzunehmen. Von dieser Voraussetzung ausgehend,

[1]) Es entsteht hiebei immer eine sehr schwer trennbare verschmierte alkaliunlösliche Masse, aus der sich nur Dihydrodicamphenpyrazin isolieren lässt.

[2]) Beim Erhitzen von Aminocampher mit Essigsäure kann bei Gegenwart oder ohne Zusatz von Natriumacetat allerdings in sehr geringer Menge die Bildung von Dicamphorylimin beobachtet werden. Natriumacetat für sich allein wirkt auf Aminocampher nicht ein. Salzsaurer Aminocampher mit Aminocampher erhitzt reagiert in anderer, später beschriebener Weise.

lassen sich Folgerungen ableiten, die mit den gefundenen Thatsachen übereinstimmen.

Verwendet man nämlich bei der Reaktion ein Molekül Aminocampher, ein Molekül Natriumacetat und 1 Molekül Chloressigsäure, so erhält man stets sehr schlechte Ausbeuten. Dies ist erklärlich, da nach dem obengesagten das gebildete Camphorylglycocoll leichter mit freiem Aminocampher als mit chloressigsaurem reagieren wird. So gelang es denn, durch Anwendung zweier Moleküle Aminocampher eine Verbesserung der Ausbeute zu erzielen, indem ein Molekül Chloressigsäure und zwei Moleküle Aminocampher nunmehr in folgender Weise einwirken konnten:

$$2\,C_{10}H_{15}ONH_2 + ClCH_2COOH + CH_3COONa$$
$$= C_{10}H_{15}ONHOC_{10}H_{15} + NH_2CH_2COOH$$
$$+ CH_3COOH + NaCl$$

Jedes Molekül Camphorylglycocoll kann nun mit einem Molekül freien Aminocamphers unter Glycinabspaltung reagieren

Ferner ergab die Verwendung von zwei Molekülen Soda statt eines Moleküles Natriumacetat als Bindemittel für die freiwerdende Salzsäure und auch für das entstehende Glycocoll eine abermalige Erhöhung der Ausbeute, so dass es endlich gelang, durch die erwähnten Verbesserungen dieselbe auf 20—30 % der Theorie zu heben.

Die Durcharbeitung der zur Erforschung der Reaktion und ihrer Bedingungen nötigen Versuche stiess auf manche Schwierigkeit und gestaltete sich

daher so lange zu einer sehr zeitraubenden Arbeit, als es nicht gelang, die verschiedenen basischen Reaktionsprodukte, das Dicamphorylimin, das Dihydrodicamphenpyrazin, den unveränderten Aminocampher und die durch sonstige Zersetzung des Camphorylglycin entstandenen Substanzen in einfacher Weise zu trennen. Zunächst liess sich der Aminocampher beseitigen, indem die Dauer der Einwirkung im Wasserbade auf 24 Stunden erhöht wurde. Hiebei wird Aminocampher in Dihydrodicamphenpyrazin umgewandelt und auch eine kleine Verbesserung der Ausbeute an Dicamphorylimin erzielt. Nachdem in vielen Versuchen das Verhalten des salzsauren, essigsauren, salpetersauren Salzes des Dicamphorylimin und seines Nitrosamines festgelegt und mit dem zu dem Zwecke dargestellten entsprechenden Verbindungen des Dihydrodicamphenpyrazins verglichen war, wurde endlich Dank der ausgezeichneten Eigenschaften des schwefelsauren Dicamphorylimin eine Methode gefunden, die es ermöglichte, den Körper aus dem Gemenge in einer einzigen Operation quantitativ und fast analysenrein abzutrennen.

Das Dicamphorylimin ist nämlich als saures Sulfat in verdünnter Schwefelsäure leicht löslich, in konzentrierter Säure aber vollkommen unlöslich; Aminocampher und Dihydrodicamphenpiperazin bleiben in jeder sauren Flüssigkeit gelöst, die indifferenten Reaktionsprodukte sind in der Kälte abfiltrierbar. Aus dem Sulfat lässt sich dann die Base in einfacher Weise gewinnen.

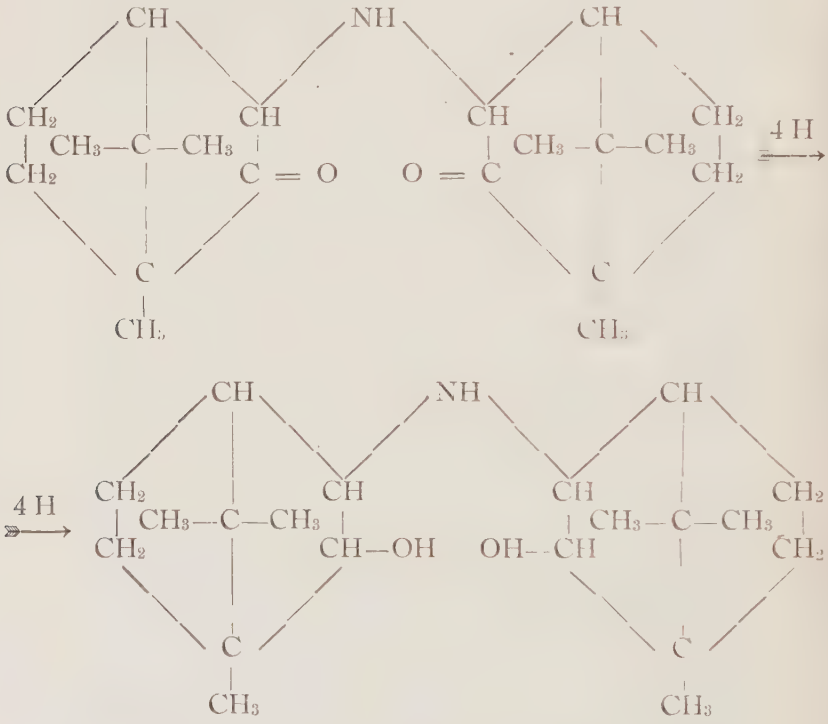
Das Dicamphorylimin ist ein wohlcharakterisierter, farb- und geruchloser Körper, der sich vom

Aminocampher schon äusserlich durch seine Krystallisationsfähigkeit, ferner durch seine grosse Beständigkeit und seine viel geringere Basizität unterscheidet: Seine Salze reagieren stark sauer. Gegen Oxydationsmittel ist es beständig. Als sekundäre Base gibt es ein gut krystallisierendes Nitrosamin. Auch mit Pikrinsäure vereinigt es sich leicht zu einem scharf schmelzenden Pikrat. Um so merkwürdiger ist der hartnäckige Widerstand, den der Körper den Einwirkungen anderer Reagentien entgegensetzt. Obzwar durch die Entstehung eines Nitrosamins ein noch ersetzbarer Wasserstoff am Stickstoff des Dicamphorylimin als zweifellos vorhanden nachgewiesen ist, gelang es nicht, auch nicht bei Anwendung verschiedener Methoden, den Körper zu acetylieren oder zu benzoylieren. Ebensowenig war es möglich, ein krystallisierendes Phenylhydrazon oder Semicarbazon zu erhalten. Wenn überhaupt eine Einwirkung beobachtet werden konnte, so entstanden stets schmierige und nicht verarbeitbare Produkte. Auch mit Hydroxylamin in wässriger Lösung lässt sich eine Oximierung nicht erzielen. Wahrscheinlich liegt wohl der Grund einer so starken Herabminderung der Reaktionsfähigkeit in einer gewissen sterischen Hinderung, die bei substituierten Diketonen auch schon öfter beobachtet wurde.[1])

Von Reduktionsmitteln wird das Dicamphorylimin als Diketon leicht angegriffen. Wird es in

[1]) Posner (Ber. 34, 3976 [1901]) hat erst jüngst darauf hingewiesen, dass sich manche Diketone, z. B. Benzoylacetophenon, nur sehr schwierig mit Semicarbazid kondensieren lassen. Eine allgemeine Regel lässt sich allerdings noch nicht aufstellen.

siedender alkoholischer Lösung mit Natrium behandelt, so nimmt es glatt 4 Atome Wasserstoff auf nach der Gleichung

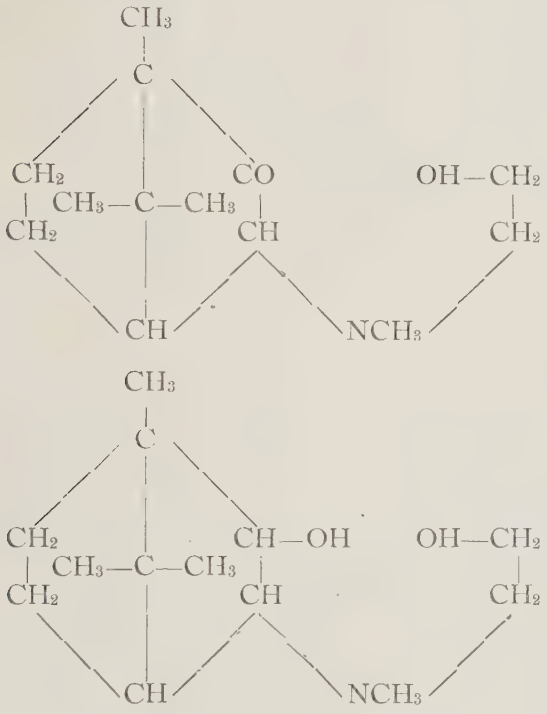


und verwandelt sich in das Dibornylimin, eine Base von dem Dicamphorylimin sehr ähnlichen Eigenschaften.

Einen Körper von ganz ähnlicher Zusammensetzung hat Duden erhalten.[1]) Dieser Forscher liess nämlich Aethylenoxyd auf Monomethylamino-

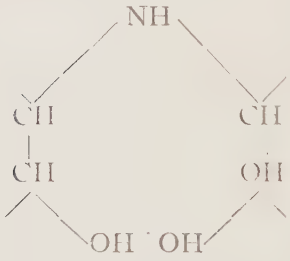
[1]) Ann. 307, 187 [1899].

campher einwirken, wobei zunächst Methyloxaethylaminocampher entsteht, durch Reduktion geht diese Base in das Methyloxäthylamidoborneol über:

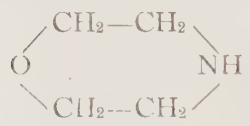


Während aber die Dudensche Base ein dickliches, schwer flüchtiges Oel darstellt, ist das Reduktionsprodukt des Dicamphorylimins ein gut krystallisierender Körper von stärker basischen Eigenschaften als denen, die dem zugehörigen Diketon, dem Dicamphorylimin, eigen sind. (Die Salze reagieren neutral.) Mit der Zunahme des Molekulargewichtes durch Angliederung eines

zweiten Campherringes gegenüber dem Dudenschen Körper ist auch ein Wachsen der Krystallisationsfähigkeit, andrerseits mit dem Verschwinden der beiden ungesättigten Carbonylgruppen des Dicamphorylimin eine Zunahme des positiven Charakters zu konstatieren. Beide Oxy-Basen sind unzersetzt flüchtig. Als sekundäre Base gibt das Dibornylimin ein Nitrosamin. Das Dibornylimin enthält folgende Atomgruppierung:



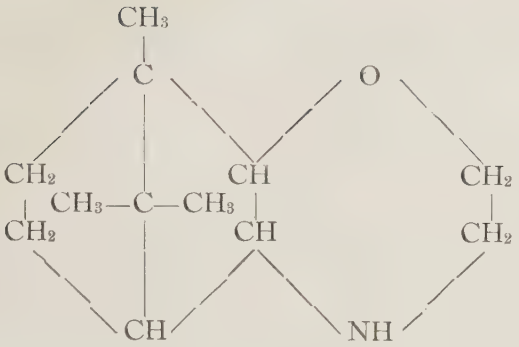
Zwei Hydroxylgruppen befinden sich in 1,5 Stellung zueinander, daher lässt sich erwarten, dass es möglich sein werde, unter intramolekularer Wasserabspaltung aus den beiden Hydroxylen in nebenstehender Weise einen Sechsring herzustellen, der noch an 2 Campherkomplexe in anthracenartiger Verkettung gebunden wäre, also ein Dicamphanmorpholin. Die Muttersubstanz dieses Körpers ist das Morpholin, das

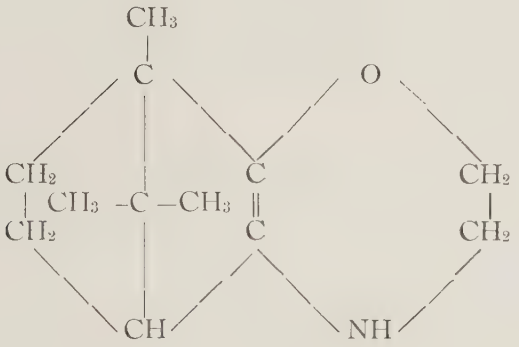


Morpholin

zuerst Knorr eingehend beschrieben und erforscht hat.[1]) Er erhielt es aus dem Diäthanolamin durch Erhitzen mit starker Schwefelsäure. Duden hat dann[2]) die Oxäthylbasen des Aminocamphers zum Ausgangsmaterial ähnlicher Synthesen herangezogen und Monocamphan- und Camphenmorpholin dargestellt.

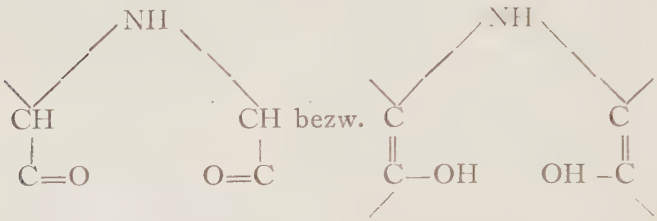
[1]) Ber. 22,2084 (1889) u. Ann. 301 S. 1 (1898).
[2]) Loc. cit.





Betreffs ihrer Gewinnung aus den Aethanolbasen sagt er: „Wie in den früher beschriebenen Fällen der Morpholinbildung kann die Wasserabspaltung durch mässig conc. Mineralsäuren erzielt werden; die Oxäthylaminocampherbasen gehen aber auch schon bei der Destillation unter Wasseraustritt in die entsprechenden Morpholinbasen über. Die Keton bezw. ungesättigte Alkoholgruppe hat offenbar grössere Neigung mit der zweiten Alkoholgruppe zu reagieren, als die gesättigte Alkoholgruppe.“

Dementsprechend hätte schon das Dicamphorylimin mit der Gruppe

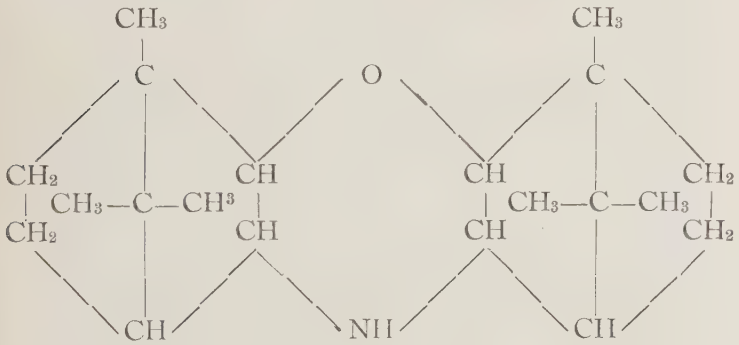


leicht unter intramolekularer Wasserabspaltung reagieren sollen. Dies scheint auch der Fall zu sein. Das Dicamphorylimin schmilzt schon unter teilweiser Zersetzung, bei höherem Erhitzen tritt aber Verkohlung ein.

Ganz in Uebereinstimmung mit Dudens Beobachtungen lässt sich das Dibornylimin unzersetzt destillieren. Es musste daher zur Anwendung von Mineralsäuren geschritten werden, um die Wasserabspaltung zu erzielen.

Schwefelsäure in verschiedenen Konzentrationen wirkt auf Dibornylimin entweder nicht oder unter Verkohlung resp. Verharzung ein. Durch verdünnte Salzsäure (20%) bleibt der Körper auch bei 6-stündigem Erhitzen auf 200° unangegriffen. Nur wenn man rauchende Salzsäure in genügendem Ueberschuss anwendet, tritt nach mehrstündigem Erhitzen auf verhältnismässig niedrigere Temperatur (140—150°) eine Umwandlung ein; indes verharzt hiebei der allergrösste Teil des schwer zugänglichen Ausgangsmateriales, wie es in geringerem Masse auch Duden bei der Darstellung der Monocamphermorpholine beobachtet hat.

Daher konnte nur soviel festgestellt werden: In reinem Zustand ist das erhaltene Produkt ein farb- und geruchloser, fester, gut krystallisierender Körper, durch die kleinsten Spuren von Verunreinigung tritt aber Verschmierung ein. Sein salzsaures Salz ist in verdünnten Säuren fast ganz unlöslich, in Wasser aber löslich und so lässt sich die Base aus der neutral reagierenden Lösung ihres Salzes durch Zusatz von wenig Sodalösung frei von anderen Beimengungen fällen. Von Derivaten wurde das Platindoppelsalz dargestellt. Nach seiner Entstehung kommt dem Körper wahrscheinlich die Konstitution eines Dicamphanmorpholins zu.



Wegen Materialmangel konnte die Untersuchung dieses interessanten Körpers nicht abgeschlossen werden.

In der aromatischen Reihe dient zur Darstellung sekundärer Amine eine allgemein bekannte Methode: Sie bilden sich beim Erhitzen des Chlorhydrates einer aromatischen Base mit überschüssiger Base. Auf diese Weise bereitet man Diphenylamin und seine Homologen. In der Terpengruppe ist speziell und eingehend das Verhalten salzsaurer Terpenbasen für sich bei hohem Erhitzen resp. bei der Destillation untersucht worden.[1])

Der Gedanke war nun naheliegend, das in der aromatischen Reihe übliche Verfahren zur Darstellung sekundärer Amine auf den Aminocampher zu übertragen, in der Hoffnung, auf diesem Wege die Ausbeute von Dicamphorylimin zu erhöhen und hiemit ein Hindernis, welches die Untersuchung dieses Körpers anfangs sehr erschwerte, zu beseitigen.

Als ich aber $1^1/_2$ Moleküle Aminocampher und ein Molekül salzsauren Aminocampher im Einschlussrohr auf die Schmelztemperatur des salzsauren Aminocamphers erhitzte, erhielt ich überraschenderweise keine Spur von Dicamphorylimin, sondern neben einem Gemenge anderer schon bekannter Körper, deren Trennung weiter unten beschrieben wird, eine Verbindung, der nach Analyse und Molekulargewichtsbestimmung zweifellos die Formel $C_{20}H_{28}N_2$ zugesprochen werden muss.

Von der gleichen Zusammensetzung sind in der Litteratur 2 Derivate des Camphers bekannt:

[1]) Eine Zusammenstellung siehe Duden Ann. 313,61 (1900): die salzsauren Salze destillieren teils unzersetzt, teils unter Abspaltung von Salmiak und Bildung eines ungesättigten Kohlenwasserstoffes.

das Dicamphenpiperazin Dudens[1]) und ein von Oddo[2]) beschriebener Körper, das Dicamphanhexanazin. Von Ersterem ist das Reduktionsprodukt schon durch seinen scharfen, fast 50° höher liegenden Smp. unterschieden, aber auch mit letzterem kann es, wie wir noch beweisen werden, nicht identisch sein.

Da der neue Körper unter den Bedingungen seines Entstehens stets mit Dicamphenpyrazin gemengt auftritt, in seinen Eigenschaften sich von diesem nur wenig unterscheidet, nennen wir ihn Dicamphenisopyrazin.

Zur weiteren Untersuchung dieser Verbindung waren zunächst unumgänglich zwei Aufgaben zu lösen:

Erstens einen Weg zu finden, den Körper aus dem Reaktionsgemenge einfach zu isolieren, zweitens die überaus geringen Ausbeuten, in denen er entsteht, zu verbessern. Trotz zahlloser Versuche ist es uns nicht möglich gewesen, in dieser Hinsicht zu einem befriedigenden Abschluss zu gelangen und zwar aus folgenden Gründen:

Wie im experimentellen Teile ausführlich gezeigt wird, bilden sich bei der Einwirkung von Aminocampher auf salzsauren Aminocampher neben Salmiak fünf verschiedene Substanzen, von welchen vier chemisch indifferent und nur eine durch basische Eigenschaften ausgezeichnet ist. Gerade letztere lässt sich aber nicht zum Krystallisieren bringen und kann nur durch ihr in Aether schwer lösliches bei 232 unscharf schmelzendes Pikrat charakterisiert

[1]) Ann. 307, 223 (1899).

[2]) Gaz. Chim. Ital. 27, I, 174 Cb. 1897 S. 602–605.

werden; da sie stets in verschwindenden Mengen als Nebenprodukt entsteht, konnte sie nicht näher untersucht werden. Die anderen Körper sind Campher und Campherchinon, Dicamphenpyrazin und Dicamphenisopyrazin. Da die beiden Ketone in organischen Solventien ausserordentlich viel leichter löslich sind als die stickstoffhaltigen Verbindungen, so finden sie sich beim Umkrystallisieren des Rohproduktes aus Aceton quantitativ in der Mutterlauge; durch die leichte Oxydationsfähigkeit des Diketons, das sich schon beim Erwärmen mit alkalischer Hydroperoxydlösung glatt in Camphersäure verwandelt, während der Campher unverändert und ungelöst bleibt, lässt sich der letztere vollkommen isolieren; auch die Camphersäure kann in der Lösung leicht nachgewiesen und bestimmt werden (s. exper. Teil).

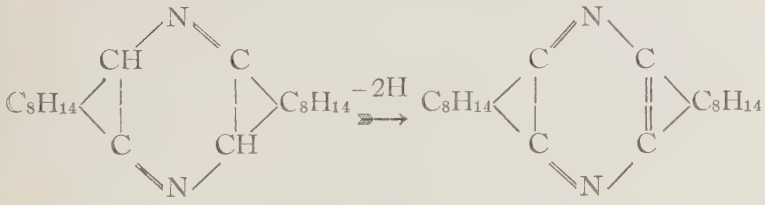
Dagegen wurde kein Weg gefunden, die beiden Pyrazinverbindungen, die aus den Lösungsmitteln gemeinsam auskrystallisieren, in einfacher und rascher Weise voneinander zu trennen und zwar wegen ihres übereinstimmenden Verhaltens auch in ihren Derivaten. Nur durch mühsames, verlustreiches und oftmaliges Umkrystallisieren aus Aceton vermag man das Isopyrazin rein zu isolieren, da es in diesem Lösungsmittel schwieriger löslich ist, als die Pyrazinverbindung und daraus in prachtvollen Prismen krystallisiert.[1]) Die Ausbeuten sind dementsprechend sehr schlechte, aus 50 g angewandter Substanz erzielt man auch bei genauem Arbeiten nicht mehr als 4—6 g analysenreinen Isopyrazins.

[1]) Krystallmessung siehe Anhang.

Um eine rationelle Gewinnungsart zu finden und auch einen Einblick in den seltsamen Reaktionsverlauf zu erhalten, war es geboten, die einzelnen Reaktionsprodukte in ihren gegenseitigen Mengenverhältnissen abzusondern. Nach den Resultaten der mühsamen Aufarbeitung des Reaktionsgemenges sind die gefundenen Mengen derselben in ihrem prozentuellen Verhältnis zum Gewicht des angewandten Ausgangsmateriales ungefähr: Dicamphenisopyrazin 10%, Dicamphenpyrazin 50%, Campherchinon und Campher 20%, Wasser, Salmiak, die erwähnte Base und eine geringe Menge verschmierter Substanzen 20%.

Nach diesen Zahlen ist das Hauptprodukt der Reaktion das Dicamphenpyrazin.

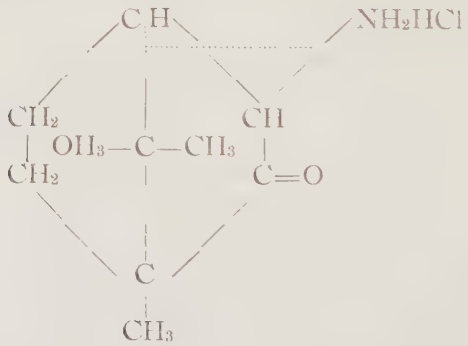
Letzteren Körper hat Duden durch Oxydation des Dihydrodicamphenpyrazin in saurer Lösung mit $FeCl_3$ etc. erhalten und eingehend untersucht:



In unserem Falle bildet sich dieser Körper in den angegebenen Mengen direkt beim Erhitzen von salzsaurem Aminocampher mit überschüssigem Aminocampher. Da wir uns durch einen eigenen Versuch überzeugt haben, dass Aminocampher für sich allein beim Erhitzen im Einschmelzrohr unter Wasserabspaltung zum grössten Teil in das Dihydrodi-

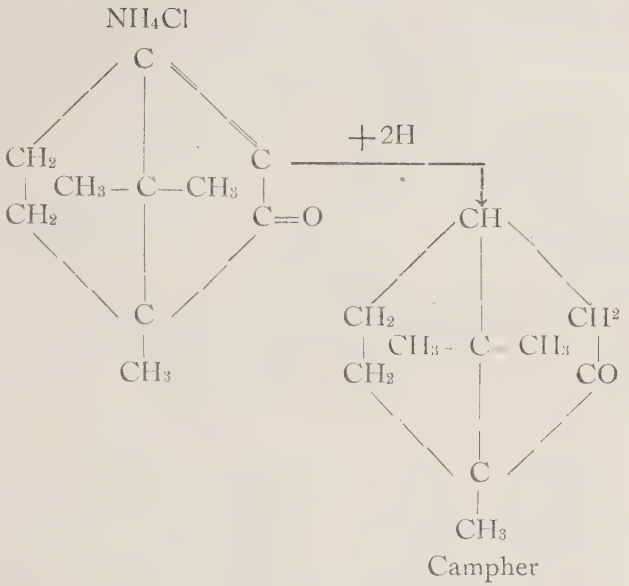
camphenpyrazin übergeht, so erhellt daraus, dass bei der beschriebenen Reaktion in Gegenwart von salzsaurem Aminocampher bei hoher Temperatur 2 Atome Wasserstoff aus dem zunächst gebildeten Dihydrodicamphenpyrazin abgespalten werden, wodurch es in Dicamphenpyrazin übergeht. Da beim Oeffnen der Rohre ein Druck nicht wahrnehmbar ist, salzsaurer Aminocampher in dem Reaktionsgemenge nicht mehr nachweisbar, dagegen in beträchtlicher Menge Campher und Campherchinon, sowie Salmiak entstanden ist, so muss angenommen werden, dass diese Produkte bei der Zersetzung des salzsauren Amidocamphers durch den Wasserstoff gebildet wurden. Man wird sich vorstellen müssen, dass der salzsaure Aminocampher zunächst unter Bildung des schon erwähnten Zwischenproduktes „Camphenon“ Salmiak abspaltet.

Das Camphenon vermag nun, wie auch schon Angeli[1]) gezeigt hat, leicht unter Wasserstoffaufaufnahme in Campher überzugehen.



salzsaurer Aminocampher

[1]) loc. cit.



Campher

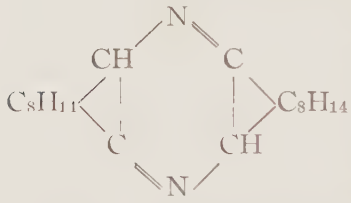
Ein Versuch hat uns auch gezeigt, dass der salzsaure Aminocampher für sich allein unter den Reaktionsbedingungen erhitzt unter Bildung verkohlter und verschmierter Produkte zerfällt. Nur bei gleichzeitiger Entstehung nascenten Wasserstoffs kann sich der beständige Campher bilden, der sich dann auch unter den Reaktionsprodukten beim Erhitzen von salzsaurem Aminocampher mit Aminocampher findet, während ein Körper von der Zusammensetzung des Camphenon nicht mehr isolierbar ist.[1])

[1]) Ein nachträglicher Versuch, die Einwirkung je eines Moliküles salzsauren Aminocamphers und Dihydrodicamphenpyrazin aufeinander unter den gleichen Bedingungen zu prüfen, ergab die Bildung von Dicamphenpyrazin. Die isomere Verbindung konnte nicht nachgewiesen werden.

Das Auftreten der geringen Menge von Campherchinon entstammt vielleicht einer intramolekularen Oxydation des Champhenons unter den die Reaktion begleitenden Umständen: Hoher Druck, Gegenwart von Wasser.

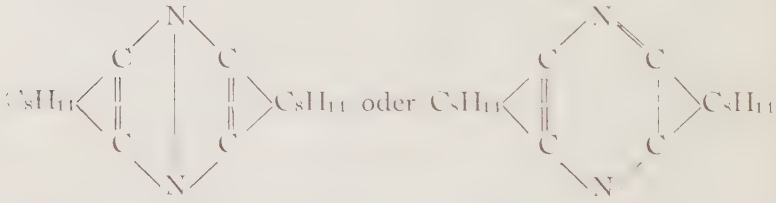
In folgendem sollen nun kurz die Anschauungen besprochen werden, die über das Dicamphenisopyrazin und sein Isomeres, sowie über die Art dieser Isomerie möglich sind:

Nach Duden in seiner mehrmals citierten Arbeit besitzt das Dihydrodicamphenpyrazin, das wir als



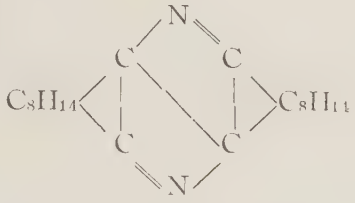
Zwischenprodukt bei dieser Reaktion annehmen müssen, die Zusammensetzung: d. h., es ist eine tertiäre Base, da es mit salpetriger Säure nicht reagiert. Durch gelinde Oxydationsmittel wird es in das Dicamphenpyrazin übergeführt.

Duden erteilt dem Oxydationsprodukt die folgenden Konstitutionsformeln, ohne sich für eine der beiden zu entscheiden:

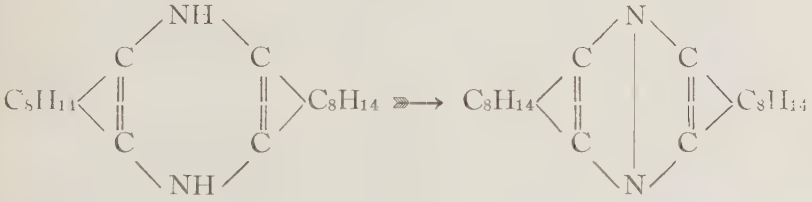


Wenn man nun überhaupt noch eine Parabindung in einem aromatischen System annehmen

will, so wäre es ja leicht denkbar, dass die durch die Oxydation entstandene Parabindung die beiden Kohlenstoffatome verbände, an welchen früher die nun wegoxydierten Wasserstoffatome gestanden waren. Dann käme dem Dudenschen Pyrazin aber die Formel

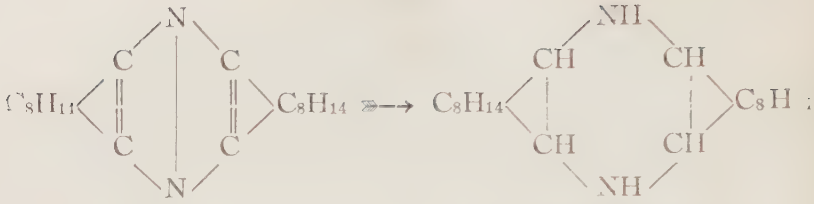


zu und es könnte ein isomeres Pyrazin geben, das die Parabindung zwischen den beiden Stickstoffatomen trägt und sich von einem Iso-Dihydropyrazin, einer sekundären Base ableiten würde.

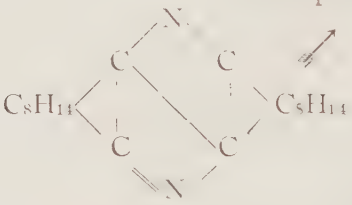


Iso-dihydrodicamphenpyrazin Isopyrazin

Bei der vollständigen Hydrierung erhielt aber Duden aus seinen Pyrazinverbindungen ein Hexahydroprodukt; dasselbe Hexahydroprodukt müsste nun aber auch ein isomeres Pyrazin geben, wenn die Ursache der Isomerie im Pyrazinring gelegen wäre.



Dicamphanpiperazin

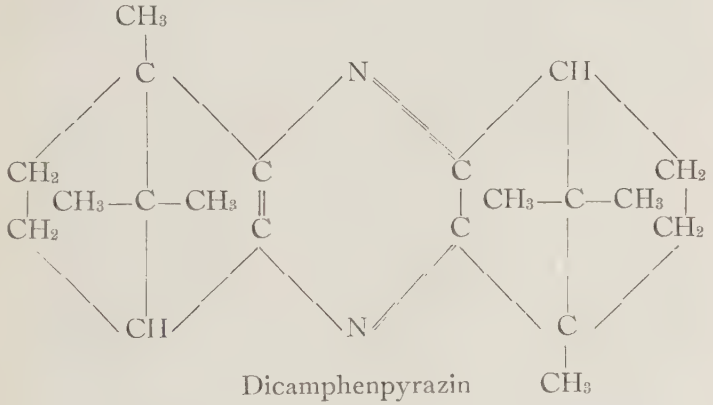


Das Isopyrazin gibt aber bei der Reduktion ein um fast 100° höher schmelzendes Reduktionsprodukt. Obzwar die diesbezüglichen Versuche wegen Materialmangel nicht abgeschlossen werden konnten, ist es doch wahrscheinlich, dass der bei der Reduktion mit Natrium und Amylalkohol aus dem Isopyrazin erhaltene Körper ein isomeres Hexahydroderivat darstellt und somit der Grund der Isomerie nicht im Pyrazin- sondern in den Campherringen zu suchen ist.

Bredt[1]) hat vor kurzem eine wichtige Arbeit veröffentlicht, die es ermöglicht, zahlreiche Isomerieerscheinungen im Gebiete des Camphers zu erklären. Sie betrifft die leichte Umlagerung von Campher in Carvenon durch Schwefelsäure, d. h. die Aufspaltung des Camphoceanringes unter Bildung ungesättigter Verbindungen. Eine derartige Umlagerung erfolgt auch zuweilen bei hoher Temperatur, so z. B. bei der Darstellung des Campherons aus camphersaurem Kalk.[2]) Es ist daher zunächst

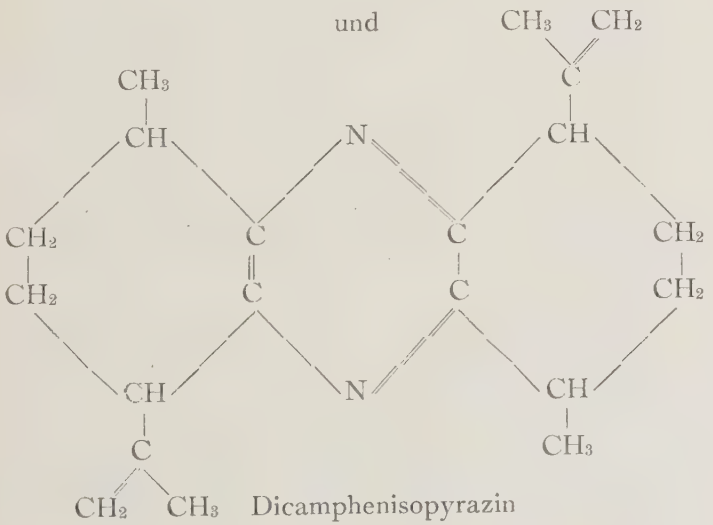
[1]) Ann. 314,369 (1901). [2]) loc. cit. u. Ber. 26,3047 (1893).

nicht unmöglich, dass unter dem Einfluss der hohen Temperatur und des hohen Druckes im Einschmelzrohr und unter den anderen Bedingungen der Reaktion ein Körper von analog strukturveränderter Konstitution entsteht, der sich demnach in folgender Weise vom Dicamphenpyrazin unterscheiden würde:



Dicamphenpyrazin

und



Dicamphenisopyrazin

Das Isopyrazin würde demnach einen Pyrazinring mit 2 Dihydrocarvonsystemen in anthracenartiger Verkettung enthalten müssen.

Da sich aber das Isopyrazin durchaus wie eine gesättigte resp. wie eine aromatische Verbindung verhält, da es gegen Brom, Permanganat, Eisenchlorid, conc. Salpetersäure in der Hitze und Kälte vollkommen beständig ist, kann eine derartige Konstitution als ausgeschlossen gelten.

Demnach bleibt nur noch eine dritte Auffassung möglich, die auch die grösste Wahrscheinlichkeit für sich beanspruchen kann, obzwar sie sich direkt weder beweisen, noch widerlegen lässt. In dem kombinierten bicyclischen Ringsystem sind 4 assymetrische Kohlenstoffatome vorhanden. Durch die klassischen Untersuchungen Baeyers, E. Fischers und Wislicenus' ist jetzt eine grosse Zahl von Fällen bekannt, wonach sich Individuen von sowohl chemisch wie physikalisch differenziertem Verhalten nur durch stereochemische Strukturänderung von einander unterscheiden (z. B. Zuckersäure und Schleimsäure mit gleichfalls vier assymetrischen Kohlenstoffatomen). In dieser Erscheinung dürfen wir wohl auch den Grund des Auftretens zweier verschiedener Campherpyrazine erblicken. Das Dicampheniso-pyrazin würde demnach ein stereoisomeres Campherpyrazin vorstellen.

Dass wir aber auch in dem isomeren Campherpyrazin wahrscheinlich noch den unveränderten Pyrazinring vor uns haben, geht daraus hervor, dass das Dicamphenpyrazin, sowie das Dicamphenisopyrazin in ihren Eigenschaften vollständig übereinstimmen und die auftretenden Unterschiede nicht

qualitativer Natur und so geringfügig sind, dass sie es nicht ermöglichten, auf sie eine glatte Trennungsmethode der beiden Isomeren zu basieren.

Wie schon erwähnt, ist das Dicamphenisopyrazin ebenso wie das Dicamphenpyrazin ein Körper von ganz ausserordentlicher Beständigkeit, beide werden von conc. Säuren, Oxydationsmitteln, Brom, conc. Alkalien weder in der Kälte noch in der Hitze angegriffen. Beide sind auch unzersetzt destillierbar.

Die basischen Eigenschaften des dreiwertigen Stickstoffs sind in dem aromatischen Kerne fast vollständig verwischt. Aus seiner Lösung in conc. Säuren wird das Isopyrazin durch Zusatz von Wasser noch rascher gefällt als sein Isomeres.

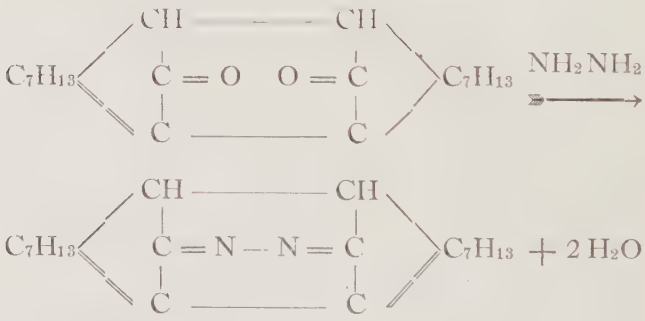
Endlich zeigt das Dicamphen-Isopyrazin auch die für die Pyrazine charakteristische Neigung sich mit Salzen der Schwermetalle, die sich in ihrer Zusammensetzung von den analogen Salzen des Dicamphenpyrazins entweder gar nicht, oder nur wenig unterscheiden, zu krystallisierenden, $HgCl_2$ $AgNO_3$, $SnCl_4$ Doppelsalzen zu vereinigen.

Durch Pikrinsäure wird die ätherische Lösung des Isopyrazins gefällt, mit Jodäthyl reagiert es schon in der Kälte. Allein in dem Verhalten gegen diese beiden Reagentien ist ein Unterschied zwischen den Isomeren zu konstatieren, denn Dicamphenpyrazin gibt kein Pikrat und verbindet sich mit Jodmethyl erst beim Erhitzen im Einschlussrohre. Doch lässt sich auf Grund dieser Eigenschaften das Isopyrazin nicht aus dem Rohprodukt isolieren, offenbar weil unter den Entstehungsbedingungen der beiden Salze — dieselben scheiden sich überdies auch nicht quantitativ ab — ein Teil des

Dicamphenpyrazins mit ausgefüllt wird. Merkwürdig ist die oft gemachte Beobachtung, dass durch Dicamphenpyrazin verunreinigtes Isopyrazin fast genau den Schmelzpunkt des Ersteren 157 zeigt, der bei öfterem Umkrystallisieren erst ganz langsam, dann rascher steigt; auch aus den beiden genannten Verbindungen wird zunächst ein bei 157° schmelzendes Rohprodukt wiedergewonnen.

Von der Zusammensetzung $C_{20}H_{28}N_2$ ist in der Literatur[1]) noch ein dritter Körper angegeben. Das Dicamphanhexanazin, das Oddo näher beschrieben hat.

Dieses dritte Isomere bildet sich nach Oddo bei der Einwirkung von Hydrazinchlorhydrat auf Dicamphanhexandion.



[1]) Cb. 1897 I. 601. Gazz. Chim. Ital. 27 I 172 (1897).

Da sich die Oddoschen Körper in ihrer Konstitution mit der heute allgemein anerkannten Bredtschen Campherformel nicht in Uebereinstimmung bringen lassen,[1]) so seien nur die Unterschiede angeführt, welche zwischen beiden Isomeren bestehen. Das Dicamphanhexanazin gibt ein salzsaures Salz (Smp. 230—235), während das Dicamphenisopyrazin sich mit Salzsäure ebensowenig vereinigen lässt wie das Dicamphenpyrazin. Das Jodmethylat des Hexanazins schmilzt bei 201°, während die analoge Isopyrazinverbindung bei 260° noch unverändert bleibt; auch die Pikrate zeigen eine Schmelzpunktdifferenz von fast 40°.

Wenn also das Dicamphanhexanazin und Isopyrazin in ihrem Schmelzpunkt auch nur einen Grad Unterschied zeigen, so ist es doch zweifellos, dass sie nicht identisch sind.

Es erübrigt ferner, einen Blick auf das Verhalten des Dicamphenisopyrazin gegen Reduktionsmittel zu werfen.

Obgleich das Pyrazin $C_4H_4N_2$ der Reduktion nach den Angaben Wolffs[2]) keine Schwierigkeit entgegensetzt, hat Duden auch durch wiederholte Reduktion mit überschüssigem Natrium und Alkohol keine vollständige Hydrierung des Dicamphenpyrazin erzielen können. Das Dicamphenisopyrazin wird in alkoholischer Lösung durch überschüssiges Natrium überhaupt nicht angegriffen. Ja selbst ein mehr als zehnfacher Ueberschuss von Natrium vermag den in siedendem Amylalkohol gelösten Körper nur

[1]) Es sei denn, dass man auch in ihnen den Camphoceanring aufgespalten annimmt.

[2]) Ber. 26,724 (1893).

zum kleineren Teil zu reduzieren. Die Hauptmenge kann unverändert wiedergewonnen werden.

Das so erhaltene Reduktionsprodukt ist eine farblose, ölige Masse, die sich durch ein in conc. Salzsäure unlösliches Eisenchloriddoppelsalz charakterisieren lässt. Erst nach wiederholter Reinigung mittelst dieses Salzes gelingt es, den Körper zur Krystallisation zu bringen. Er schmilzt bei etwa 220° und unterscheidet sich durch seinen Smp. von dem Dicamphanpiperazin (Smp. 147°), ferner durch das Eisenchloriddoppelsalz, das der Dudensche Körper nicht gibt.

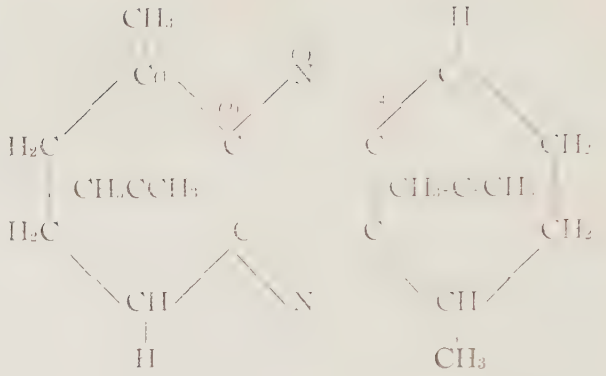
Ein drittes, von Duden nur flüchtig erwähntes, in ganz geringer Menge bei der Reduktion des Dicamphenpyrazins entstehendes, vielleicht isomeres Reduktionsprodukt, das ebenfalls ein fast unlösliches Eisenchloriddoppelsalz gibt, schmilzt um 100° niedriger (bei 127°).

Durch Zinn- und Salzsäure, auch durch Zink und Eisessig wird das Dicamphenisopyrazin bei Anwendung eines genügenden Ueberschusses der Reagentien gleichfalls reduziert. Die hierbei entstehende, nur sehr schwierig krystallisierende Base konnte von dem erstgenannten Reduktionsprodukte nur durch ihr Verhalten gegen Eisenchlorid, ein Reagens, wodurch sie wieder oxydiert wird, unterschieden werden. Hierin zeigt die Verbindung die grösste Uebereinstimmung mit dem Dihydrodicamphenpyrazin Dudens, das auch sehr leicht in das zugehörige Pyrazinderivat übergeht, aus welchem es durch die gleichen Reduktionsmittel entsteht. Vielleicht sind diese beiden Basen mit den entsprechenden Reduktionsprodukten des Dicamphen-

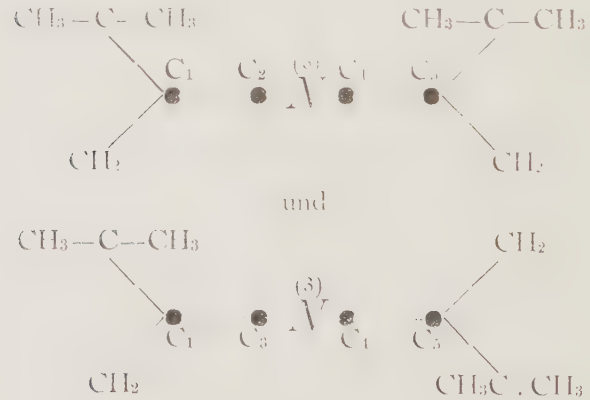
pyrazins ebenfalls stereoisomer. Eine eingehendere Untersuchung war bei der schwierigen Beschaffung des Ausgangsmateriales und der Hydrirungsprodukte unmöglich.

Es war nun endlich zu prüfen, ob die beiden Isomeren nicht ineinander würden umgelagert werden können. Aber der niedriger schmelzende Körper erwies sich gegen alle übrigen Reagentien ebenso indifferent wie der hochschmelzende. Kochen mit Säuren und Alkalien in wässeriger und conc. alkoholischer Lösung bleibt bei beiden Substanzen wirkungslos. Das Dicamphenpyrazin wird ferner nicht verändert, wenn es mit Piperidin in Acetonlösung gekocht, oder mit Aminocampher im Eisenschmelzrohr auf hohe Temperatur erhitzt wird. Demnach erscheint es nicht möglich, die Körper in einander zu verwandeln und ihre Bildung ist offenbar verknüpft mit der im Eisenschmelzrohr zwischen salzsaurem Aminocampher und Aminocampher verlaufenden Reaktion.

Die Unmöglichkeit einer Umlagerung der beiden Isomeren dürfte wohl eher für als gegen die Anschauung sprechen, dass in diesem Fall eine relative Asymetrie das Auftreten zweier Isomerer verursacht. Eine solche Isomerie der Dicamphenpyrazine kann man sich in folgender Weise versinnbildlichen:



Wie aus der Zeichnung ersichtlich, in welcher die ausgezogenen Striche die in die Zeichnungsebene fallenden, die punktierten die dazu senkrechten Valenzrichtungen vorstellen, sind für die Bildung des tricyclischen Systems zwei Möglichkeiten vorhanden, ausgehend von demselben Campherring: Es kann die Propylengruppe in beiden Campherkernen auf derselben oder auf verschiedenen Seiten der Ringebene liegen von oben gesehen also so:



und man findet demnach zwei zu einander stereomere Campherpyrazine. Es ist klar, dass, wenn zwei Campherringe zu einem Gebilde zusammentreten, beide Möglichkeiten gegeben sind, wenn sie sich aber einmal vereinigt haben, eine Umlagerung erschwert sein muss, da die Stellung der die Asymetrie hervorrufenden Gruppen durch den Ringschluss endgiltig festgelegt ist.

Experimenteller Teil.

Chloressigsäurementholester.

$ClCH_2\,COC_{10}\,H_{19}O$

50 g Menthol, 31 g Chloressigsäure und 5 g conc. Schwefelsäure werden 6 Stunden im Wasserbad erhitzt, dann das Reaktionsgemisch in eiskaltes Wasser gegossen, mit Soda durchgeschüttelt und ausgeäthert; die mit Natriumsulfat getrocknete ätherische Lösung wird destilliert und der zwischen 240° und 270° übergehende Anteil aufgefangen: derselbe erstarrt beim Abkühlen und wird aus Alkohol umkrystallisiert, woraus er in kleinen farblosen Nadeln vom Smp. 38° krystallisiert. Ausbeute 70 g = 80% der Theorie.

0,2160 g gaben 0,1345 g AgCl (Carius)

Ber. für $C_{12}H_{21}O_2Cl$:	gefunden:
Cl: 15,27.	Cl: 15,40.

Ebenfalls in guter Ausbeute erhält man den Ester aus Chloracetylchlorid auf folgendem Wege: 20 g Menthol, 15 g Chloracetylchlorid, 100 g Chloroform werden 3 Stunden am Rückflusskühler gekocht, bis keine Salzsäure mehr entweicht. Die Lösung wird eingedampft, auf Sodalösung gegossen und behandelt wie oben.

Chloressigsäureborneolester.

$ClCH_2COC_{10}H_{17}O$

50 g Borneol, 5 g conc. Schwefelsäure und die moleculare Menge Chloressigsäure werden im Wasserbad 6 Stunden erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird ebenso wie beim Menthol behandelt. Zur Reinigung wird der nicht krystallisierende Ester nochmals unter vermindertem Druck destilliert. Bei 30 mm Quecksilber geht er bei 147° als gelbliches pfefferminzartig riechendes Oel, das auch auf Eis nicht erstarrt, über. Ausbeute wie oben.

0,1950 g gaben 0,1204 g AgCl (Carius)

Ber. für $C_{12}H_{19}O_2Cl$:	gefunden:
Cl: 15,40	Cl: 15,27.

Diäthylglocollmentholester.

$(C_2H_5)_2NCH_2COC_{10}H_{19}O$

3 Teile Ester (1 Mol.) und 2 Teile Diathylamin (2 Mol.) lässt man gut gemischt über Nacht stehen; dann wird unter Kühlung mit Salzsäure versetzt, die saure Lösung durch Ausäthern von nicht basischen Produkten gereinigt, endlich mit Soda alkalisch gemacht und die ausgeschiedene Base in Aether aufgenommen. Nach Verdampfen des mit Pottasche getrockneten Aethers wird der Rückstand im Vacuum destilliert. Die Glycinverbindung siedet unter 20 mm Druck bei 160—162°. Sie ist, so gewonnen, ein farb- und geruchloses Oel, das sich an der Luft allmählich gelb färbt und einen lauchartigen Geruch annimmt. Es erstarrt nicht in der Kältemischung. Ausbeute über 70% der Theorie.

0,1630 g gaben 0,4264 g CO_2 u. 0,1710 g H_2O

berechnet für $C_{16}H_{31}O_2N$:	gefunden:
C 71,37	C 71,36
H 11,52	H 11,74

Salzsaures Salz.

Zur Darstellung desselben wird die Base in Aether gelöst und mit ätherischer HCl versetzt, das Salz scharf abgesaugt und zuerst auf dem Wasserbad, dann im Exsiccater getrocknet. Aus Essigester scheidet es sich in schönen, weissen Blättchen v. Smp. 108° ab, die sich in Wasser leicht lösen und schwach sauer reagieren.

0,2243 g gaben 0,1063 g AgCl
0,1110 g „ 4,5 ccm Stickstoff bei 15° in 724 mm

berechnet für $C_{16}H_{32}O_2NCl$:	gefunden:
Cl 11,62	Cl 11.72
N 4,57	N 4,65

Jodmethylat.

5 g der Base in 5 g Jodmethyl werden eine Stunde auf dem Wasserbad am Rückflusskühler erhitzt, dann das überschüssige CH_3J verjagt und der zurückbleibende

Körper am Essigester umkrystallisiert: Farblose Blättchen v. Zsp. 157°, schwer lösl. in Wasser, leicht in Benzol und Essigester, unlöslich in Aether. Ausbeute theoretisch.

0,2130 g geben 0,1222 g AgJ

berechnet für $C_{17}H_{34}O_2NJ$:	gefunden:
J 30,90	J 31,00

Chlormethylat.

Das Jodmethylat wird in wässrig alkoholischer Lösung mit frisch gefülltem, durch Derantieren gut ausgewaschenem überschüssigem Chlorsilber solange geschüttelt, bis die Lösung nicht mehr Jodreaktion zeigt. Das Filtrat wird eingedampft und das zurückbleibende Salz aus Essigester umkrystalliert. Das Salz bildet farblose Blättchen v. Smp. 185°, die an der Luft Feuchtigkeit anziehen, im Alkohol und Wasser sehr leicht, leicht in Benzol löslich sind. Zur Analyse wurde das lufttrockene Salz verwandt, das ein Molecul Krystallwasser enthält.

0,2424 g gaben 0,1031 g AgCl

berechnet für $C_{17}H_{34}O_2NCl(H_2O)$:	gefunden:
Cl 10,52	Cl 10,52

Diäthylglycocollborneolester.

$(C_2H_5)_2NCH_2COC_{10}H_{17}O$

3 Teile Chloressigsäureborneolester und 2 Teile Diäthylamin werden über Nacht in einem geschlossenen Gefäss nach guter Mischung stehen gelassen, sodann das Reaktionsgemenge in gleicher Weise behandelt, wie bei der analogen Mentholverbindung beschrieben ist. Die Base siedet unter 20 mm Druck bei 160° und ist gleichfalls ein farb- und geruchloses, auch in der Kältemischung nicht erstarrendes Oel. Ausbeute 70% der Theorie.

0,3787 g gaben 0,9993 g CO_2 u. 0,3744 g H_2O

berechnet für $C_{16}H_{29}O_2C$:	gefunden:
C 71,91	C 71,98
H 10,86	H 11,06

Citronensaures Salz.

$C_{10}H_{17}OCOCH_2N(C_2H_5)_2C_3H_4OH(COOH)_3$

Moleculare Mengen der Base und fein zerriebener Citronensäure werden durch Schütteln gemengt. Nach einiger Zeit erstarrt die entstandene Lösung. Die abgeschiedenen Krystalle, aus Alkohol umkrystallisiert, bilden farblose, in Wasser ziemlich schwer lösliche Blättchen von Smp. 146°. Das Salz enthält nur ein Aequivalent Base und reagiert schwach sauer.

0,1825 g gaben 5,1 ccm N bei 8° u. 720 mm

berechnet für $C_{22}H_{37}O_9N$:	gefunden:
C 3,05	N 3,19

Jodmethylat.

Das Jodmethylat wird ganz in derselben Weise gewonnen, wie das der Mentholbase. Es krystallisiert aus Alkohol, in farblosen, in Wasser schwer löslichen Nadeln vom Smp. 194°, die unlöslich sind in Benzol und Ligroin. Ausbeute theoretisch.

0,2183 g gaben 0,1262 g Ag J

berechnet für $C_{17}H_{32}O_2NJ$:	gefunden:
J 31,05	J 31,24.

Chlormethylat.

Darstellung analog der Mentholverbindung; aus Essigester hygroskopische Blättchen, die sich bei 130° zersetzen, in Wasser sehr leicht, weniger leicht in Alkohol löslich sind. Der Körper krystallisiert mit einem Molekul Krystallwasser. Zur Analyse wurde das lufttrockene Salz verwandt.

0,1293 g gaben 0,0541 g Ag Cl

berechnet für $C_{17}H_{32}O_2NCl(H_2O)$:	gefunden:
Cl 10,58	Cl 10,35.

Camphorylglycocollmentholester.

$C_{10}H_{15}ONHCH_2COC_{10}H_{19}O$

Der für diese und die folgenden Verbindungen als Ausgangsmaterial dienende Aminocampher muss vor seiner Verarbeitung frisch dargestellt werden. Zur Reduktion aus dem Nitrosocampher benützt man

am besten das von Duden[1]) beschriebene Verfahren; die besten Ausbeuten an Aminocampher werden erzielt, wenn man in kleiner Modifikation der von Duden angegebenen Zahlen auf 100 g Nitrosocampher 150 g Zinkstaub und 500 ccm 33% Kalilauge anwendet.

2 Mol. Aminocampher (14 g) und 1 Mol. Chloressigsäurementholester (10 g) werden in einem Erlenmayer-Kolben 1 Stunde auf 80° erhitzt, vorteilhaft in einem mit Paraffin gefüllten Schälchen; die ursprünglich klare Lösung der Base in dem Ester erstarrt hierbei zu einer mit Krystallen durchsetzten Masse, die nach dem Erkalten, mit sehr verdünnter Salzsäure verrieben, — in conc. HCl löst sich das Salz zum Teil — fest wird und sich abfiltrieren lässt, während ein Teil des Gemenges in Lösung gegangen ist.

Dieser feste Körper wird mit etwas Wasser nachgewaschen, getrocknet und aus Alkohol und Essigester mehrmals umkrystallisiert; rein bildet er schöne farblose, seidenglänzende Nadeln vom Smp. 208°, leicht löslich in Alkohol, unlöslich in Aether, fast unlöslich in Wasser. Ausbeute 70—80 % der Theorie (13 g). Nach der Analyse ist der Körper das salzsaure Salz der Glycinverbindung.

0,1267 g gaben 4,2 ccm N bei 22,5° u. 723 mm
0,1366 g „ 0,3320 g CO_2 u. 0,1174 g H_2O
0,3040 g „ 0,1116 g Ag Cl (Carius)

berechnet für $C_{22}H_{38}O_3NCl$:	gefunden:
C 66,08	C 66,30
H 9,51	H 9,61
N 3,50	N 3,57
Cl 8,89	Cl 9,08

Aus dem Salz wird durch Alkali die freie Base abgeschieden, die eine nicht krystallisierbare, gelbe, zähe, wasserunlösliche Masse vorstellt.

Das saure Filtrat, das das von Duden erst im späteren Verlaufe dieser Arbeit ausführlich beschriebene Dihydrodicamphenpyrazin enthält, wurde in folgender Weise weiter verarbeitet: Zur sauren Flüssig-

[1]) Ber. 32,1538 (1899).

keit wird Alkali im Ueberschuss zugesetzt; es scheidet sich ein weisses sich rasch rötlich färbendes Oel ab, das nach längerem Reiben allmählich fest wird. Die erstarrte Masse wird von der noch trüben Flüssigkeit getrennt und nach einigem Auswaschen mit Wasser aus Aecton umkrystallisiert. Smp. gef. 115° (Duden 116°). Da der Körper im Verlaufe dieser Reaktion in nur sehr spärlichen Ausbeuten entsteht, auch in allen organ. Solventien ziemlich leicht löslich ist, war es schwierig und zeitraubend, ihn vollkommen analysenrein zu erhalten. Die Analyse gab daher auf Dihydrodicamphenpyrazin nicht genau stimmende Zahlen:

0,2104 g gaben 16,4 ccm N b. 20° u. 724 mm
0,1641 g „ 0,4812 g CO_2 u. 0,1500 g H_2O

berechnet für $C_{20}H_{30}N_2$:	gefunden:
C 80,54	C 79,99
H 10,06	H 10,23
N 8,37	N 8,48

Auch das salzsaure Salz dieses Körpers, das in äth. Lösung mit äth. Salzsäure erhalten wurde, konnte (erhalten und) nach der Krystallisation aus Alkohol analysiert werden; es sind kleine farblose Nädelchen.

0,2104 g gaben 16,4 ccm b. 20° u. 724 mm

berechnet für $C_{20}H_{31}N_2Cl$:	gefunden
N 8,37	N 8,48

Mit einigen Tropfen conc. HNO_3 verrieben, bildet die Base ein in Wasser leicht lösliches Salz. Beim Erwärmen scheidet sich aus der sauren Lösung ein farbloser Körper ab, der roh bei 154° schmilzt, nicht mehr basische Eigenschaften besitzt und demnach identisch ist mit dem von Duden beschriebenen Dicamphenpyrazin, dem Oxydationsprodukt der Base. Die Weiterführung der diesbezüglichen Untersuchungen wurde nach der indessen erschienenen Arbeit Dudens abgebrochen.

Camphorylglycocollborneolester.

$C_{10}H_{15}ONHCH_2COC_{10}H_{17}O$

2 Mol. Aminocampher (14 g) und 1 Mol. Chloressigsäureborneolester (10 g) werden in derselben Weise, wie es bei der Mentholverbindung besprochen wurde zur Reaktion gebracht und weiter behandelt. Der entstandene Körper bildet nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol schöne, farblose, seidenglänzende Nadeln v. Smp. 237°, die in Essigester leicht, schwerer in Alkohol, in Aether und Wasser nicht löslich sind. Ausbeute 15 g (80% der Theorie). Nach der Analyse besitzt der Körper die Zusammensetzung eines salzsauren Salzes des Camphorylglycinborneolesters.

0,1821 g gaben 0,4415 g CO_2 u, 0,1513 g H_2O
0,1797 g „ 6 ccm N b. 14° u. 717 mm
0,2020 g „ 0,0752 g Ag Cl

berechnet für $C_{22}H_{36}O_3NCl$:		gefunden:	
	C 66,41		C 66,14
	H 9,06		H 9,29
	N 3,53		N 3,74
	Cl 8,93		Cl 9,21

die aus dem salzsauren Salz mit Alkali abgeschiedene freie Base ist wie die Glycinverbindung des Menthols eine honigartige, zähe, nicht krystallisierbare Masse.

Nitrat: Aus den Bestandteilen durch Verreiben mit Wasser. Aus Alkohol-Essigester weisse, in Wasser unlösliche Blättchen vom Smp. 186.

Sulfat: Dasselbe entsteht gleichfalls direkt aus den Componenten, wenn die Base mit wässriger Schwefelsäure verrieben wird. Aus Essigester-Aether farblose wasserumlösliche Blättchen vom Smp. 142°.

Camphorylglycocolläthylester.

$C_{10}H_{15}ONHCH_2COC_2H_5O$

15 g Aminocampher gelöst in 11 g Chloressigsäureäethylester — moleculare Mengen — werden in einem kleinen mit Rückflusskühler versehenen Kolben im Oelbade auf die Siedetemperatur des Chloressigesters (147°) erhitzt. Die Flüssigkeit gerät ins Sieden

und nach etwa einer Minute scheidet sich aus ihr unter beträchtlicher Wärmeentwicklung — das Thermometer in der Flüssigkeit steigt momentan um etwa 20° — eine krystallinische Masse aus. Nun muss der Kolben sofort aus dem Oelbad entfernt werden, da bei längerem Erhitzen Verschmierung eintritt. Nachdem der Kolben abgekühlt und 1 Stunde auf Eis gestanden war, wird das Gemenge an der Pumpe sehr scharf abgesaugt und der krystallinische Niederschlag durch Waschen mit absolutem Aether von aller anhaftenden Mutterlauge sorgfältig befreit.

Der auf der Nutsche zurückbleibende reinweisse Körper ist salzsaurer Aminocampfer, der, zum Teil auch in dem überschüssigen Chloressigester gelöst, im Filtrat durch den Waschäther ausgefällt und mit dem Hauptteil vereinigt wird. Man erhält so ungefähr die Hälfte des angewandten Aminocamphers als salzsaures Salz zurück (über 7 g, Theorie 9 g). Das auf diese Weise entstandene reine salzsaure Salz des Aminocamphers zeichnet sich durch seine beträchtlich geringere Löslichkeit in Wasser vor dem gewöhnlichen, aus dem rohen Aminocampher mit äth. Salzsäure gewonnenen Salze aus. Während der gewöhnliche, salzsaure Aminocampher sich in Wasser ausserordentlich leicht löst, fast zerfliesslich ist, krystallisiert die reine Substanz aus Wasser in prachtvollen Prismen. Die exsiccator-trockene Substanz gibt stimmende Analysenzahlen

0,2782 g gaben 0,1920 g AgCl

berechnet für $C_{10}H_{18}ONCl$:	gefunden:
Cl 17,43	Cl 17,08.

Auch die Pikrate der aus dem Salze isolierten Base und des gewöhnlichen Aminocamphers wurden durch Schmelzpunkt und Mischprobe identificiert.

Die von dem ausgeschiedenen salzsauren Aminocampher abfiltrierte Lösung wird eingedunstet, das zurückbleibende Oel in verdünnter Salzsäure aufgenommen und von den nicht basischen Bestandteilen durch Schütteln mit Aether getrennt. (Hierbei gehen

10—11 g in den Aether, wovon zwar der grössere Teil unveränderter Chloressigester ist, ein kleinerer von der bei der Reaktionstemperatur erfolgten Zersetzung des Aminocamphers herrührt.) Die klare saure Lösung wird nun alkalisch gemacht, das sich abscheidende Oel in Aether aufgenommen und die mit geglühter Pottasche getrocknete ätherische Lösung mit überschüssiger ätherischer Salzsäure, worin das gleichzeitig gebildete salzsaure Dihydrodicamphenpyracin löslich ist, gefällt. Das so erhaltene krystallinische Pulver lässt sich aus Aceton gut umkrystallisieren: Man erhält kleine Nadeln, die bei 188° unter Zersetzung schmelzen, in Wasser und Alkohol leicht, in Aether und Essigester nicht löslich sind und einen brennend bitteren Geschmack besitzen. Ihre wässrige Lösung reagiert stark sauer. Ausbeute 4 g (30—40% der Theorie). Der Körper besitzt die Zusammensetzung des salzsauren Camphorylglycinesters.

0,1728 g gaben 0,3675 g CO_2 u. 0,1327 g H_2O
0,1225 g „ 5,5 cm Nb 12° u. 719 mm
0,2205 g „ 0,1078 g AgCl

berechnet für $C_{14}H_{24}O_3NCl$:	gefunden:
C 58,03	C 58,01
H 8,29	H 8,59
N 4.84	N 5,03
Cl 12.26	Cl 12.10

Aus dem salzsauren Salz lässt sich die Base mit Kalilauge abscheiden; sie ist ein im Wasser unlösliches, farb- und geruchloses, ziemlich leicht bewegliches Oel.

Nitrosamin.

Das Nitrosamin der Base fälls als Oel aus, wenn man die Lösung des reinen salzsauren Salzes mit Natriumnitritlösung versetzt. Gegenwart von Säure ist unnötig. Man schüttelt mit Aether aus, trocknet mit Natriumsulfat und erhält die Nitrosoverbindung nach Vertreiben des Aethers als krystallinischen Körper, der aus Gasolin in schwach gelblichen Blättchen

von Smp. 105° auskrystallisiert, zeigt die Liebermannsche Nitrosoreaktion.

0,0893 g gaben 8,1 ccm N b. 12° u. 715 mm

berechnet für $C_{14}H_{22}O_4N_2$:	gefunden:
N 9,93	N 10,12.

Verseifung des Camphorylglycinesters.

5 g Ester werden in 250 ccm Wasser suspendiert und 12 Stunden am Rückflusskühler gekocht, die trübe wässrige Lösung sodann auf dem Wasserbad eingedunstet. Es hinterbleibt eine bräunlich gefärbte schmierige Masse, die beim Uebergiessen mit Aether zum grössten Teil in Lsg. geht. Der zurückbleibende farblose Körper (etwas mehr als 1 g — Theorie 1,5 g) kann in wenig Wasser gelöst und aus der wässrigen Lösung mit Aceton wieder ausgefällt und hierdurch gereinigt werden. Es schmilzt bei 235°, gibt mit $FeCl_3$ eine rote Färbung und erweist sich auch nach der Analyse als Glycocoll.

0,1416 g gaben 0,0856 g H_2O u. 0,1647 g CO_2

berechnet für $C_2H_5O_2N$:	gefunden:
C 32,00	C 31,74
H 6,66	H 6,76

Mit alkoholischem Ammoniak reagiert der Camphorylglycinäthylester in der Kälte nicht. Versuche, das Camphorylgycinamid aus Chloracetamid und Aminocampher darzustellen, blieben deswegen erfolglos, weil bei Temperaturen unter 100° Chloracetamid und Aminocampher für sich oder beim Erhitzen in Lösungsmitteln wie Benzol sich auch bei 6stündiger Dauer der Einwirkung nicht miteinander umsetzen. Bei Wasserbadtemperatur oder in höher siedenden Lösungsmitteln wie Benzol z. B. in Xylol geht die Einwirkung in der Art vor sich, dass durch das aus dem Aminocampher abgespaltene Wasser Chloracetamid wahrscheinlich in Aethanolamid übergeführt wird. Schüttelt man nämlich das Reaktionsgemenge mit Wasser und setzt in der Kälte Alkali zu, so entweicht kein Ammoniak, wohl aber wenn man nach

vorhergegangenem Ansäuern alkalisch macht. Diese rasche Verseifbarkeit durch Säuren schon in der Kälte ist für das Aethanolamid charakteristisch.

Dicamphorylimin.

$C_{10}H_{15}ONHOC_{10}H_{15}$

100 g etwas ätherhaltigen Aminocamphers werden in einem Kolben mit 60 g entwässertem Natriumcarbonat durch Schütteln zu einer homogenen Masse gemengt und hierzu 30 g Chloressigsäure gegeben. Der Kolben wird nun 24 Stunden im siedenden Wasserbad erhitzt, wobei man ihn vorteilhaft mit einem kleinen Luftkühler versieht, um das Eindringen von zu viel Feuchtigkeit zu verhindern. Zunächst entsteht hierbei eine einheitliche Masse, in welcher das Natriumcarbonat gleichmässig verteilt erscheint; es bildet sich jedenfalls zunächst der chloressigsaure Aminocampher, der sich bei Anwendung krystallwasserhältiger Soda in der wässerigen Flüssigkeit klar auflöst. Nach kurzer Zeit beginnt aber eine dunkelgefärbte, jedoch durchsichtige Schicht sich abzuscheiden; und nach beendeter Reaktion hat sich das Natriumcarbonat, bezw. Chlornatrium vollständig am Boden des Gefässes angesetzt. Der Kolbeninhalt wird dann mit Sodalösung herausgespült und mit Aether extrahiert. Der in den Aether gegangene Anteil beträgt ca. 80—85 g.

Die Sodalösung wurde einer weiteren Untersuchung unterzogen und zu diesem Zwecke zunächst zur staubtrockene mit überschüssiger Salzsäure eingedampft. Dann wurde sie wiederholt mit absolutem Alkohol ausgekocht. Aus der stark bräunlich gefärbten alkoholischen Lösung lässt sich beim Eindunsten ein krystallisierendes Produkt nicht gewinnen. Der Rückstand wurde daher mit Silberoxyd entchlort und aus dem wässerigen Filtrat das gelöste Silber mit Schwefelwasserstoff entfernt. Aus der durch einen lebhaften Luftstrom vom Schwefelwasserstoff völlig befreiten Lösung krystallisiert ein bei 236° schmelzender farbloser Körper, der die für das Glycin

charakteristische Eisenchloridreaktion zeigt, auch in Wasser spielend löslich ist. Die Sodalösung enthält bloss Glycocoll.

Der ätherische Rückstand, in dem demnach die angewandte Menge Aminocampher vollständig vorhanden sein muss, wird mit verdünnter (10—20%) H_2SO_4 15 Minuten im Wasserbad erwärmt, um alle basischen, von den öligen Nebenprodukten zum Teil eingeschlossenen Bestandteile in Lösung zu bekommen, sodann stark abgekühlt und rasch durch ein grosses Faltenfilter gegossen. Die Verunreinigungen bleiben unter diesen Umständen auf dem Filter zurück. Das klare Filtrat wird nun vorsichtig mit dem gleichen Volumen conc. H_2SO_4 versetzt, worauf nach wenigen Minuten die noch heisse Flüssigkeit zu einem krystallinischen Brei erstarrt. Es scheidet sich nämlich Dicamphoryliminsulfat ab, das in starker Schwefelsäure quantitativ unlöslich ist, und sich so einfach von dem als hauptsächlichstes Nebenprodukt sich bildenden Dihydrodicamphenpyrazin brennen lässt, das in der sauren Flüssigkeit gelöst bleibt. — Zur Gewinnung der Base löst man den abgesaugten Niederschlag wieder in verdünnter H_2SO_4 und scheidet dieselbe durch Zusatz von Soda ab, nimmt in Aether auf, worauf bei langsamen Einengen der mit Pottasche entwässerten ätherischen Lösung das Dicamphorylimin in schönen Nadeln auskrystallisiert. Zur Analyse wird die Substanz nochmals aus Gasolin umkrystallisiert:

0,1690 g gaben 0,4672 g CO_2 u. 0,1520 g H_2O
0,1543 g „ 6 ccm N b. 11° u. 716 mm

berechnet für $C_{20}H_{31}O_2N$:	gefunden:
C 75,70	C 75,43
H 9,77	H 10,06
N 4,42	N 4,37

Molekulargewichtsbestimmung nach der kryoskopischen Methode in Benzol:

0,2458 g u. 15 g Benzol 0,26 Depression.

Mol. berechnet für $C_{20}H_{31}O_2N$: 317 gefunden: 315.

Man erhält aus 100 g gewöhnlichem rohen Aminocampher ca. 15—20 g reines Dicamphorylimin.

Die Base sintert beim Erhitzen von 160° an zusammen und schmilzt unter Zersetzung bei 181—182°. Bei höherer Temperatur tritt allmählich Verkohlung ein. In Wasser und Alkalien ist sie in der Kälte und Hitze unlöslich; in den üblichen Solventien dagegen leicht, am wenigsten in Gasolin; mit Wasserdampf ist sie nur langsam flüchtig. Das Dicamphorylimin ist eine schwache Base; die Salze reagieren sauer, werden durch Wasser zersetzt; es lässt sich mit Säuren nicht austitrieren und ist auch auf Phenolphtalein wirkungslos; in verdünnter Schwefel- und Essigsäure ist es leicht löslich. Gegen Eisenchlorid und Salpetersäure ist das Dicamphorylimin beständig. — Eine Acetylierung oder Benzoylierung des Dicamphorylimin gelang weder in Pyridinlösung, noch bei stundenlangem Kochen am Rückflusskühler bei Zusatz von H_2SO_4, $NaOCH_3CO$ etc. — Phenylhydrazin gibt in essigsaurer Lösung eine nicht verarbeitbare verschmierte Fällung — Einwirkung von Hydrazin wurde nicht geprüft; auch Semicarbazid reagiert in der Kälte nicht mit dem Diketon.

Nitrosamin.

Die Base wird in verdünnter Schwefelsäure gelöst und mit Natriumnitritlösung versetzt. Das Nitrosamin scheidet sich sofort als fester Körper ab, der aus Alkohol umkrystallisiert wird. Nadeln Smp. 190°, farblos, zeigen die Liebermannsche Reaktion. Durch Kochen mit conc. HCl wird es in kurzer Zeit zerlegt.

0,1431 g gaben 10,4 ccm b. 11° u. 715 mm
berechnet für $C_{20}H_{31}O_3N_2$: N 8,09 gefunden N 8,14.

Pikrat.

Dasselbe fällt auf Zusatz wässeriger Pikrinsäure zur alkoholischen Lösung des Dicamphorylimins aus; aus verdünntem Alkohol gelbe Blättchen Smp. 185°

0,21 g gaben 18,6 ccm N b. 6° u. 720 mm
berechnet für $C_{26}H_{34}O_9N_4$ N : 10,25 gefunden: N 10,22.

Salzsaures Salz.

Bildet sich beim Verreiben der Base mit verdünnter HCl. Aus Aether-Alkohol in farblosen Nädelchen schmilzt es bei 220—222°, löslich in Alkohol, Chloroform, unlöslich in Aether, Ligroin, Essigester. In verdünnten Säuren, auch in überschüssiger ätheriger Salzsäure ist das Salz löslich, in Wasser, auch in kochendem nur sehr wenig löslich mit saurer Reaktion.

0,18 g gaben 0,0773 g AgCl (Carius).

berechnet für $C_{20}H_{32}O_2NCl$: Cl 10,43 gefunden Cl 10,62.

Dicamphoryliminsulfat.

Am besten erhält man das Sulfat, wenn man die Lösung der Base in 10—20% H_2SO_4 mit conc. H_2SO_4 versetzt. Aus Alkohol-Aether krystallisiert das Salz in prachtvollen langen Nadeln, die sich bei 212° zersetzen. — Eigentümlich ist das Verhalten des Sulfates gegen Wasser. Durch wenig Wasser wird das Salz vollkommen zersetzt, die hierbei entstehende opalisierende Masse ist ätherlöslich und hinterbleibt nach dem Verdunsten der ätherischen Lösung als unveränderte Base. In viel kaltem Wasser löst sich das Salz gleichfalls, besonders nach Zusatz einiger Tropfen verd. H_2SO_4, doch lässt sich die Base auch aus der angesäuerten Lösung ausäthern. Es scheint daher eine colloidale Lösung der Base in Wasser vorzuliegen. Erhitzt man nämlich die wässerige Lösung des Salzes zum Kochen, so scheidet sich die Base ab und löst sich nachher beim Erkalten. Die wässerige Lösung des Salzes reagiert stark sauer.

Zur Analyse wurde das Salz in einer gemessenen Menge $^1/_{10}$ N : H_2SO_4 gelöst und mit Phenolphtalein auf Alkalifärbung titriert.

0,6 g Subst. gelöst in 23 ccm $^1/_{10}$ N . H_2SO_4 wurden durch 52,20 ccm $^1/_{10}$ N . NaOH neutralisiert

berechnet für $C_{20}H_{31}O_2M$. H_2SO_4 : $^1/_{10}$N—H_2SO_4 : 28,89 ccm; H_2SO_4 : % 23,61

gefunden: 29,20 ccm; H_2SO_4 : % 23,86

Demnach ist das Salz das saure Sulfat des Dicamphoryliimin.

Verhalten des salzsauren Aminocamphers bei der Wasserdampf-Destillation.

Eine salzsaure Lösung von Aminocampher bleibt beim Durchleiten von Wasserdampf unverändert. Eine neutrale Lösung des salzsauren Salzes wird hingegen durch einen kräftigen Wasserdampfstrom sehr langsam zersetzt: Spurenweise geht Dihydrodicamphenpyrazin über, das im Destillat durch das charakteristische Silbernitratdoppelsalz[1]) nachgewiesen wird.

Nach den Angaben Schiffs[2]) sollte ein gelbes in langen Nadeln krystallisierendes Produkt übergehen, das sich nicht in Säuren löst.

Dibornylimin.

$C_{10}H_{17}ONHC_{10}H_{17}O$

20 g reines Dicamphorylimin werden in 300 ccm Alkohol gelöst und in die siedende Lösung allmählich 20 g Natrium gebracht. Nach beendeter Reaktion giesst man die Flüssigkeit in überschüssige, stark verdünnte Schwefelsäure, wobei ein eigentümlich tannenharzähnlicher Geruch wahrnehmbar ist, der von einer gelben in der wässerigen Säure unlöslichen Verunreinigung stammt, die sich durch mehrmaliges Ausäthern entfernen lässt. Durch Zusatz von Sodalösung wird die Base farblos gefällt und zur Analyse nochmals aus Gasolin umkrystallisiert:

0,1260 g gaben 0,3467 g CO_2 u. 0,1211 g H_2O
0,1223 g „ 4,7 ccm N b. 11° u. 724 mm

berechnet für $C_{20}H_{35}O_2N$:	C 74,77	gefunden: C 75,06
	H 10,91	H 10,76
	N 4,36	N 4,37

Das Dibornylimin krystallisiert in kleinen Nädelchen, die bei 195° zusammen sintern und bei 197° unzersetzt schmelzen, löslich in allen org. Solventien, schwer löslich in Gasolin, unlöslich in Wasser. Dibornylimin ist unzersetzt flüchtig. Ausbeute: Die theoretische.

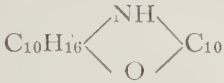
[1]) Ann. 307,223 (1899).
[2]) Ber. 13,1405 (1880).

Sulfat.

Dasselbe entsteht aus beiden Bestandteilen und krystallisiert schlecht aus Alkohol in Nadeln, die sich über 260° zersetzen. In viel Wasser ist es in neutraler Reaktion löslich.

Nitrosamin.

Das Nitrosamin scheidet sich als krystallinischer Niederschlag beim Zusatz von Natriumnitritlösung zur schwefelsauren Lösung der Base ab. Aus Essigester kleine Nädelchen, die sich erst über 260° langsam zersetzen und in heissem Wasser merklich löslich sind. Es zeigt die Liebermannsche Reaktion.



Dicamphanmorpholin ?

Durch conc. Schwefelsäure oder 70% H_2SO_4 wird die Alkoholbase völlig verharzt. Verdünnte Salzsäure selbst bei grossem Ueberschuss und Erhitzen im Einschmelzrohr bleibt ohne Wirkung.

Dagegen konnte auf folgende Weise eine Reaktion erzielt werden. 2 g Dibornylimin werden mit rauchender Salzsäure (10 ccm) im Einschmelzrohr 3—4 Stunden auf 140—150° erhitzt. Beim Oeffnen enthält das Rohr keinen Druck und an Stelle der in Salzsäure unlöslichen Alkoholbase ist eine dunkelgefärbte Lösung mit ziemlich reichlicher Harzabscheidung getreten. Der Rohrinhalt wird herausgespült, mit Alkali versetzt, und die alkalische Flüssigkeit mehrmals ausgeäthert. Nach Verdampfen des mit Stangenkali getrockneten Auszuges, verbleibt eine dunkelgefärbte, nicht krystallisierende Masse, die mit conc. HCl verrieben, beim Verdünnen mit Wasser krystallinisch erstarrt. Die Salzmasse wird scharf abgesaugt und in reinem Wasser, worin sie im Gegensatz zu saurem leicht löslich ist, aufgenommen, zur Entfernung unlöslicher Verunreinigungen mehrmals ausgeäthert, und nachdem der Aether sorgfältig vertrieben, mit wenig Soda gefällt. Man erhält so einen

farblosen, krystallinischen Körper, der sich aus Benzol-Gasolin in Krystallen abscheidet, die bei circa 215° unzersetzt schmelzen und in allen organ. Solventien, ausgenommen Gasolin, leicht löslich sind, unlöslich in Wasser.

Das Platindoppelsalz entsteht aus der conc. Lösung des salzsauren Salzes mit $PtCl_4$; in Wasser ziemlich leicht löslich, scheidet es sich aus Alkohol und Wasser als feines Pulver ab, das keinen erkennbaren Schmelzpunkt besitzt.

Dicamphenisopyrazin.

20 g Aminocampherchlorhydrat und 30 g Aminocampher (2 Mol. = 32 g) werden innig gemengt 12 Stunden im Einschlussrohr auf 220°- 230° erhitzt. — Um den Aminocampher mit dem Salze gut mischen zu können, ist es nötig, ihn ganz äther- und wasserfrei zu erhalten. Dies geschieht am besten, indem man den Aminocampher nach Abdunsten des Aethers noch einige Minuten im Wasserbad erhitzt, dann die mit einem beschwerten durchlöcherten Uhrglas bedeckte Schale, die die zu einer beweglichen Flüssigkeit geschmolzene Base enthält, noch heiss in den Exsiccator bringt und sofort evacuiert. Unter plötzlichem Aufwallen entweichen die letzten Spuren des Lösungsmittels und man gewinnt so den Aminocampher in einer spröden Form, in der er sich zerreiben und gut mischen lässt, wenn man rasch genug arbeitet.

Das Einschlussrohr enthält beim Oeffnen nur geringen Druck, dagegen allenthalben in Tröpfchen niedergeschlagenes Wasser, ferner reichlich gebildetes Chlorammonium, endlich als Hauptprodukt eine kompakte, bald heller oder dunkler gefärbte einheitlich erscheinende Masse von angenehm campherartigem Geruche.

Infolge seines starren Zusammenhanges lässt sich der Körper bei geeignetem Oeffnen des Rohres meist leicht und glatt herausziehen; gelingt dies nicht, so kann man die Röhre mit Wasser füllen, ins Wasserbad stellen und den geschmolzenen Inhalt durch

Neigen der Röhre herausspülen. — Das Reaktionsprodukt wird mit Wasser ausgelaugt und abgesaugt. — Die wässerige Lösung reagiert schwach sauer; neben Chlorammonium enthält sie Spuren einer nicht näher untersuchten Base, die sich aus der Lösung bei Zusatz von Alkali nur als Trübung ausscheidet. — Der Rückstand wird sodann aus wenig Aceton unter Zusatz von Tierkohle umkrystallisiert. (Nach dem Trocknen waren es ca. 40 g.) Die abgeschiedene Krystallmasse muss nun scharf abgesaugt und mit wenig Aceton zur Entfernung der Mutterlauge nachgewaschen werden, sie enthält einen Teil des Dicamphenpyrazins (Pyrazin) und alles Isodicamphenpyrazin (Isopyrazin). Das Rohprodukt betrug 15 g. Die Weiterverarbeitung dieser Mutterlauge (A) ist weiter unten beschrieben.

Das Rohprodukt wird wieder aus Aceton umkrystallisiert. Je mehr Aceton angewandt wird, desto schneller steigt der Schmelzpunkt, desto geringer werden aber die Ausbeuten. Erst durch oftmaliges verlustreiches Umkrystallisieren (6—8 mal), bei sorgfältigster Aufarbeitung der Mutterlaugen (B) und Verhütung jeglicher Verluste erhält man schliesslich 4—5 g Isopyrazin. Die letzten reinen Fraktionen des Isopyrazin krystallisieren aus Aceton in prachtvollen Krystallen[1]), jedoch ist auch die reine Verbindung in Aceton beträchtlich löslich. Das Isopyrazin schmilzt bei 202—203° zu einer wasserhellen Flüssigkeit, die sich bei höherer Temperatur unzersetzt verflüchtigt. Mit Wasserdampf geht es langsam über. In Wasser ganz unlöslich, löst es sich ziemlich leicht in den üblichen Lösungsmitteln, am wenigsten in Aceton.

Molekulargewicht und Analyse ergeben die Zusammensetzung $C_{20}H_{28}N_2$, also eines mit dem Dicamphenpyrazin isomeren Körpers:

I. 0,1788 g geben 0,5328 g CO_2 u. 0,1578 g H_2O
II. 0,1637 g „ 0,4881 g „ „ 0,1411 g „
III. 0,1525 g „ 12,5 ccm N b. 720 mm u. 6°

[1]) Krystallbestimmung siehe S. 95.

berechnet für $C_{20}H_{28}N_2$:		gefunden:	I	II	III
C	81,08	C	81,29	81,15	
H	9,46	H	9,87	9,64	
N	9,46	N			9,46

Molekulargewichtsbestimmung.

0,2555 g gaben 0,16 Depression in 28,5 g Benzol
berechnet für $C_{20}H_{28}N_2$ Mol.-Gew.: 296 gefunden: 280

Verarbeitung der Mutterlaugen des Isopyrazin.

Die bei der Darstellung des Dicamphenisopyrazin erhaltenen Acetonmutterlaugen werden eingedunstet. Aus dem einen Teil derselben (B), die bei der fraktionierten Krystallisation erhalten wurden, bleibt reines Dicamphonpyrazin zurück, das durch seinen Schmelzpunkt und das charakteristische Quecksilberdoppelsalz nachgewiesen wird. Aus der Mutterlauge des Rohproduktes (A) kann das Dicamphenpyrazin gewonnen werden, indem man die ganze krystallinisch erstarrte dunkle Masse in conc. HCl löst und mit wenig Wasser fällt. Die stickstofffreien Anteile Campher und Campherchinon fallen zunächst aus. Aus der sauren Lösung wird dann durch weiteres Verdünnen auch das Dicamphenpyrazin fast rein abgeschieden. Die Gesamtmenge Pyrazin beträgt 25 g.

Das durch Schmieren verunreinigte Gemenge von Campher und Campherchinon wird der Dampfdestillation unterworfen und hierdurch von einer geringen Menge (1—2 g) nicht flüchtiger stark verschmierter Substanz getrennt. Das Destillat enthält neben einem gelb gefärbten, grössere Mengen eines farblosen campherartig riechenden Körpers. Man erhitzt nun das Gemenge mit alkalischer Hydroperoxydlösung bis zum Verschwinden der gelben Färbung auf dem Wasserbad und filtriert von dem farblosen Rückstand (7—8 g) ab, der durch Sublimation gereinigt bei 175° schmilzt und demnach Campher ist. Durch Ansäuern der Lösung und Aussalzen mit Ammonsulfat wird die Camphersäure abgeschieden und nach 2maligem Umkrystallisieren aus wenig Wasser durch ihren Schmelzpunkt 187° identifiziert.

Aus 20 g Aminocampherchlorhydrat und 30 g Ammocampher wurden demnach erhalten: 5 g Isodicamphenpyrazin, 25 g Pyrazin, 8 g Campher, 1 g Campherchinon, 2 g Schmieren und Wasser und Salmiak.

Verhalten des Isopyrazin gegen Säuren u. Alkalien. Umlagerungsversuche.

Das Isopyrazin zeigt kaum mehr basische Eigenschaften: In Aether gelöst, entsteht zwar mit äther. Salzsäure ein Niederschlag, der sich aber in einem Ueberschuss des Reagens wieder auflöst. Bei dem Versuch, denselben zu isolieren, entweicht sofort Salzsäure und man erhält das Ausgangsmaterial zurück. — In conc. Salzsäure löst sich das Isopyrazin etwas schwieriger als das Pyrazin. — In conc. Schwefelsäure und Salpetersäure löst sich das Isopyrazin gleichfalls auf. Aus diesen Lösungen wird beim Verdünnen mit Wasser die Substanz unverändert ausgefällt. — Von Acetylchlorid und salpetriger Säure wird die Substanz nicht angegriffen.

Dicamphenpyrazin und Isopyrazin werden von Salz- und Salpetersäure auch bei mehrstündigem Kochen nicht verändert.

Ebensowenig wirken conc. Schwefelsäure beim Erwärmen im Wasserbade, Kochen mit conc. amyl- oder äthylalkoholischer Kalilösung, 12stündiges Sieden in Acetonlösung bei Gegenwart von Piperidin auf die beiden Körper ein. Eine Umlagerung konnte nicht erzielt werden. — Endlich wird Dicamphenpyrazin auch nicht verändert, wenn es mit Aminocampher im Einschmelzrohr auf 220° erhitzt wird.

Verhalten des Isodicamphenpyrazin gegen Oxydations- und Reduktionsmittel.

Gegen Oxydationsmittel ist das Isopyrazin beständig, weder Permanganat in Acetonlösung,[1]) noch Eisenchlorid, noch Salpetersäure greifen es in der Kälte oder Wärme an.

---

[1]) Ber. 34,501 (1901).

Dagegen werden beide Pyrazinverbindungen in gleicher Weise verschieden leicht von Reduktionsmitteln verändert. Das Isopyrazin wird, in Eisessig gelöst, von überschüssigem Zinkstaub beim Erwärmen auf dem Wasserbade reduziert: die essigsaure Lösung wird beim Verdünnen mit Wasser nicht mehr gefällt. Setzt man zu der Lösung Eisenchlorid, so wird durch Oxydation das Ausgangsmaterial gefällt. Ebenso verhält sich das Dicamphenpyrazin, das bei der Reduktion mit Zink und Eisessig leicht 2 Wasserstoffatome aufnimmt und in das Dihydrodicamphenpyrazin übergeht, das gleichfalls nach Duden durch gelinde Oxydationsmittel wieder zur aromatischen Verbindung oxydiert wird.

Natrium und Alkohol wirken auf Dicamphenisopyrazin überhaupt nicht ein. (Durch diese Agentien wird auch das Isomere nicht völlig hydriert.)

Natrium und siedender Amylalkohol greifen Isopyrazin auch nur unvollständig an, selbst bei Anwendung eines 10fachen Ueberschusses von Natrium: 2 g reines Isopyrazin vom Smp. 202 werden in 100 g Amylalkohol gelöst und in die siedende Lösung 12 g Natrium eingetragen. Nach beendeter Reaktion wird der Kolbeninhalt in verdünnte H_2SO_4 gegossen und die Flüssigkeit zur Entfernung des Amylalkohols und unveränderten Ausgangsmaterials ausgeäthert. (Aus der äther. Lösung kann nach Verdunsten des Amylalkoholes im Vacuum auf dem Wasserbade unverändertes Dicamphenisopyrazin — etwa die Hälfte der angewandten Menge — mittelst seines noch zu besprechenden Quecksilberdoppelsalzes wiedergewonnen werden.) Nachdem die letzten Spuren von Amylalkohol durch einen starken Wasserdampfstrom vertrieben sind, wird mit Kalilauge versetzt und die entstandene ölige Trübung ausgeäthert; der Aetherrückstand erstarrt nicht nach dem Verdunsten der Lösungsmittel, gibt aber in conc. HCl gelöst, ein in conc. Salzsäure schwer lösliches, in Wasser lösliches Eisenchloriddoppelsalz, das sich auf Zusatz einiger Tropfen Eisenchlorid in gelben Nadeln ausscheidet. Durch dieses Doppelsalz lässt sich die Base reinigen, mit

Alkali wieder abgeschieden erstarrt sie dann, mit conc. Salzsäure auf dem Wasserbade eingedampft. Das salzsaure Salz lässt sich aus Alkohol-Aether umkrystallisieren und gibt nach dem Zerlegen mit Alkali einen krystallinischen Rückstand beim Eindunsten des ätherischen Auszuges der alkalischen Flüssigkeit.

Derselbe besteht aus feinen Nädelchen, die bei ca. 220° schmelzen, also etwa 70° höher als das Dicamphanpiperazin, das Hydrierungsprodukt der Pyrazinverbindung, das bei 147° schmilzt.

Dicamphenisopyrazinpikrat.

$C_{20}H_{28}N_2 . OH . C_6H_2(NO_2)_3$

Dasselbe bildet sich, wenn man die alkoholische Lösung des Körpers mit wässeriger Pikrinsäure versetzt (auch in ätherischer Lösung). Aus Sprit krystallisiert es in feinen gelben Nadeln Smp. 203, die in Aether merklich, wenig in heissem Wasser löslich sind.

0,0856 g gaben 10 ccm N b. 11° u. 720 mm

berechnet für $C_{26}H_{31}O_7N_5$ N: 13,33% gefunden: 13,13.

Ein Pikrat des Pyrazin ist nicht bekannt.

Quecksilberdoppelsalz.

$C_{20}H_{28}N_2HgCl_2$

Das Salz fällt sofort als weisser käsiger Niederschlag beim Vermischen einer alkoholischen Lösung der Base mit wässerigem Quecksilberchlorid aus; aus verdünntem Alkohol krystallisiert es in kleinen Nadeln Lsp. 236°, unlöslich in Wasser, löslich in verdünnter Salzsäure. Aus dieser Lösung kann man durch Zusatz von viel Wasser die Isopyrazinverbindung zurückerhalten; auch durch Erwärmen mit conc. Cyankalilösung wird das Salz zerlegt. — Da die Quecksilberbestimmung auf nassem Wege von einander stark abweichende Resultate ergab, eine Beobachtung, die bei Stickstoffdoppelsalzen neuerdings auch Schiff[1]) gemacht hat, wurde das Metall durch direkte Wägung (Glühen mit Kalk) bestimmt.

[1]) Ann. 316,248 (1901).

0,1483 g gaben 0,0529 Hg

berechnet für $C_2H_{28}N_2Cl_2Hg$ Hg 35,27 gefund.: Hg 35,65

das Quecksilberchloriddoppelsalz des Dudenschen Körpers enthält 2 Mol. $HgCl_2$ und schmilzt bei 249°.

Silbernitratdoppelsalz.

Setzt man zu einer alkoholischen Lösung der Base wässerige Silbernitratlösung, so bildet sich ein käsiger dicker Niederschlag, der aus Sprit in Form von Nadeln krystallisiert, die sich über 265° zersetzen.

Zinndoppelsalz.

Erwärmt man gleiche Gewichte Zinnfolie und Isopyrazin in conc. HCl, so scheidet sich ein unlösliches Zinnchloriddoppelsalz aus, das aus Sprit in derben Nadeln krystallisiert, die sich bis 270° nicht verändern.

Die beiden Salze zeigen von den analogen Pyrazinverbindungen keinerlei Unterschied.

Dicamphenisopyrazin. Jodmethylat.

$C_{20}H_{28}N_2 . CH_3J$

Gleiche Mengen Isopyrazin in Benzollösung und Jodmethyl werden einige Stunden am Rückflusskühler gekocht, bis kein gelber Niederschlag mehr entsteht (3 Stunden). Das abgeschiedene Krystallpulver löst sich in heissem Wasser farblos, offenbar unter Bildung eines Hydrates, und krystallisiert daraus in schönen, gelben Nadeln, die sich über 260° unter Rückbildung des Isopyrazins zersetzen. Das Salz ist in kaltem Wasser schwer, in Benzol, Aether, Jodmethyl unlöslich. Durch heisse Kalilauge wird es allmählich zerlegt. Bei vorsichtigem Erhitzen sublimiert es unzersetzt.

0,2284 g gaben 0,1213 g AgJ

berechnet für $C_{21}H_{31}N_3J$: J 28,99 gefunden J 28,71.

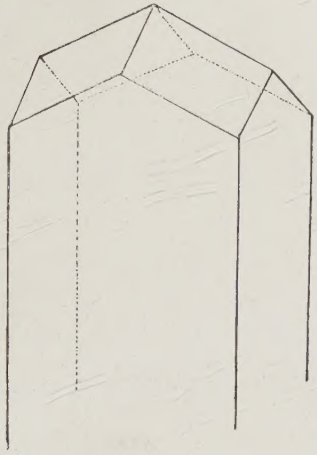
Das Jodmethylat des Dudenschen Körpers krystallisiert mit einem Molekul Krystallwasser, ist in kaltem Wasser leicht löslich und wird von heisser Natronlauge sehr rasch zerlegt.

Dicamphen-Isopyrazin.*)

$C_{20}H_{28}C_2$ — Smp. 203°

ditetragonal-bipyramidal

a : c = 1 : 0,4927



Beobachtete Formen: (100), (111); prismatischer Habitus.

Winkel:	berechnet:	beobachtet:
(111) : ($\bar{1}$11)	69°44′	69°44′
(111) : (1$\bar{1}$1)	47°41′	47°37′
(111) : (100)	66°10′	66°13′
(100) : (010)	90°00	90°02′

stark doppelbrechend; Charakter negativ.

---

*) Die Messung wurde im mineralogischen Institut der Universität ausgeführt. Herrn Professor v. Groth danke ich auch an dieser Stelle für seine liebenswürdige Unterstützung.

Kgl. Hof-Buchdruckerei Kastner & Lossen, München.